Leukämie und Schwangerschaft

Reiner Henschker

1981

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41546803_0015

DISSERTATIONS - UND FOTODRUCK FRANK GmbH
8000 München 2, Gabelsbergerstraße 15, Tel. 2809090

Aus der 1. Frauenklinik der Universität München
Direktor: Prof. Dr. J. Zander

Leukämie und Schwangerschaft

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
an der Ludwig Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Reiner Henschker
aus
Cham

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. K. Holzmann
Mitberichterstatter: Prof. Dr. J. Zander
Dekan: Prof. Dr. W. Spann
Tag der mündlichen Prüfung: 9. 4. 1981

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Widmung:

Meiner Mutter

Inhaltsverzeichnis

Seite

A) Einleitung 1

I. Häufigkeitsangaben zur Problemstellung Leukämie und Schwangerschaft 2

II. Charakterisierende Beschreibung der leukämischen Erkrankung 5

1. Ätiologie 5
2. Pathophysiologie und Klinik 8
3. Häufigkeitsverteilung, Mortalitätsraten 11
4. Prognose 12
5. Therapie 13

B) Hauptteil 14

I. Einfluß der Schwangerschaft auf den Verlauf einer Leukämie 14

II. Die Leukämie als Risiko für den Schwangerschaftsverlauf 17

III. Grundlagen der Behandlung 19

1. Das geburtshilfliche Vorgehen 19
2. Die allgemeine, supportive Therapie 22
3. Die spezifisch antileukämische Therapie 26
   a) bei chronischen Formen 26
   b) bei akuten Formen 27

IV. Auswirkung der mütterlichen Leukämie auf das Kind 33

1. Lebenschancen und Entwicklung des Kindes 33
2. Vererbung bzw. Übertragbarkeit 36
3. Kindliche Folgen einer spezifisch antileukämischen Therapie 39

V. Fallbericht und Diskussion 52

C) Zusammenfassung und Schluß 57

D) Literaturverzeichnis 60

Leukämie und Schwangerschaft

A) Einleitung

In der vorliegenden Arbeit werden anhand einer umfassenden Literaturübersicht die für den Gynäkologen, Hämatologen und Pädiater relevanten Probleme dargestellt, die sich aus einer Koinzidenz von Schwangerschaft und Leukämie ergeben. Das Hauptgewicht liegt dabei auf den Möglichkeiten und Grenzen des therapeutischen Vorgehens, das den derzeitigen Erfahrungen zufolge die besten Ergebnisse für Mutter und Kind erbringt. Darüberhinaus wird der Verlauf eines eigenen Falles an Leukämie in der Schwangerschaft beschrieben und diskutiert.

I. Häufigkeitsangaben zur Problemstellung Leukämie und Schwangerschaft

Erwähnenswert erscheint, daß R. VIRCHOW (138), der als erster den Formenkreis der Leukämie beschrieb, die ersten Fälle dieser Erkrankung bei graviden Frauen diagnostizierte. Er bemerkte hierzu: "Das Einzige, was sich mit einiger Sicherheit angeben läßt, ist der Zusammenhang mit den Geschlechtsvorgängen beim Weibe."

Heute weiß man jedoch, daß sich diese Vermutung nicht bewahrheitet hat und daß das Zusammentreffen von Leukämie und Schwangerschaft als sehr selten betrachtet werden muß.

Nach ROTHMAN et al. (119) ist zwar 1 von 1000 Schwangerschaften durch eine Krebserkrankung der Mutter belastet, dagegen wird jedoch nur 1 von 75 000 Schwangerschaften jeweils durch eine Leukämie der Mutter kompliziert (YAHIA et al.(147)). Weitere Autoren geben ähnliche Zahlen an: FRENKEL und MEYERS (46) beobachteten in ihrem Patientengut im Zeitraum von 1960 bis 1969 unter 75 000 Entbindungen nur 2 Fälle an Leukämie, HARRIS (60) sah unter 40 000 ausgetragenen Schwangerschaften, Aborten und Totgeburten nur 1 Fall mit begleitender Leukämie.

Diese Zahlen weisen darauf hin, daß Frauen, die im gebärfähigen Alter an Leukämie erkranken, im Vergleich zu Frauen mit anderweitigen Neoplasien deutlich seltener gravide werden. Hierfür sind vermutlich mehrere Faktoren verantwortlich wie z. B. der reduzierte Allgemeinzustand, die Ovarialschädigung durch Zellinfiltrate, die Chemotherapie und Kontrazeption. Trotzdem sind mehrere Fälle bekannt, wo es zu wiederholten Schwangerschaften kam (MILES und WHEELER (96), ERF (38), MAURER et al. (89)).

Aus der Literatur sind derzeit etwa 300 Fälle bekannt, deren Schwangerschaft durch eine leukämische Erkrankung kompliziert war (BORONOW (19)). Die folgende Autoren-Statistik gibt einen Überblick über umfassende Arbeiten zu diesem Thema.

Tabelle 1 : Zusammenfassung wichtiger Übersichtsarbeiten

Autoren	Jahr	Fallzahl	
		akute L.	chronische L.
GRIER und RICHTER (54)	1939	25	28
MCGOLDRICK und LAPP (92)	1943	34	44
SHEEHY (122)	1958	37	89
YAHIA et al. (147)	1958	32	-
SOKAL und LESSMANN (127)	1960	7	9
ASK-UPMARK (4)	1961	57	62
LEE et al. (80)	1962	4	9
MOLONEY (98)	1964	46	22
HOOVER und SCHUMACHER (67)	1966	59	-
NICHOLSON (104)	1968	48	42
VITUMS und SITES (139)	1968	19	18
LILLEYMAN et al. (84)	1977	32	-

Aus den vorhandenen Literaturberichten ergibt sich für das Zusammentreffen einer Leukämie mit einer Gravidität folgendes Verteilungsmuster:

Die Mehrzahl der Autoren berichtet, daß die chronischen Formen häufiger als die akuten anzutreffen sind (ERF (38), HARRIS (60), BIERMAN et al. (11), DAMESHEK und GUNZ (28), LI et al. (83), ROVINSKY und GUTTMACHER (121), FRIEDBERG und SCHLAGETTER (47), ASK-UPMARK (4)), wobei die chronisch myeloische Leukämie weitaus überwiegt (NICHOLSON (104), ERF (38), HARRIS (59), MORGAN und REYES (100), BIERMAN et al. (11), DAMESHEK und GUNZ (28), LI et al. (83), ROVINSKY und GUTTMACHER (121), NOLAN et al. (107), FRIEDBERG und SCHLAGETTER (47), BARNES (7), ASK-UPMARK (4). Zahlenangaben von NOLAN et al. (107) sprechen von 90 - 95%.

Einige Autoren aber weisen - vor allem in neueren Arbeiten - darauf hin, daß es in den letzten 2 Jahrzehnten etwa zu einem Anstieg der akuten Leukämieformen und zu einer Abnahme der chronisch myeloischen Leukämie im Zusammenhang mit einer Schwangerschaft gekommen ist (HOOVER und SCHUMACHER (67), MOLONEY (98), COOPLAND et al. (23), NICHOLSON (104)). Die Gründe hierfür liegen wohl in exakteren diagnostischen und verbesserten therapeutischen Möglichkeiten. Bei den akuten Leukämie-Formen dominiert die akute myeloische Leukämie (COOPLAND et al. (23), HOOVER und SCHUMACHER (67)), die akute lymphatische Leukämie ist in diesem Zusammenhang äußerst selten anzutreffen (LEE et al. (80)).

Bevor auf die spezielle Problematik der Verbindung Leukämie und Schwangerschaft näher eingegangen wird, soll im folgenden Abschnitt ein kurzer Überblick über die leukämische Erkrankung gegeben werden.

II. Charakterisierende Beschreibung der leukämischen Erkrankung

1. Ätiologie (LENNERT (81), WILMANNS (145))

Für die Genese der Leukämie werden zahlreiche Faktoren angeführt, die durch Beobachtungen an Mensch und Tier teils klinisch, teils experimentell gestützt werden.

Viren:

Experimentelle Leukämien lassen sich bei verschiedenen Tieren (vor allem bei Huhn und Maus) durch zellfreie Filtrate übertragen. Es gibt eine Reihe von Viren, ausschließlich RNS-Viren, die verschiedenartige Leukämien (lymphatische, myeloische, monocytäre, Plasmazellen-, Mastzellenleukämien) auslösen. Beim Menschen fehlen derzeit noch Beweise für die Virusgenese der Leukämie.

Ionisierende Strahlen:

Röntgenstrahlen führen zu einer Steigerung der Leukämie-Rate, insbesondere der myeloischen Form. Dies gilt für Röntgenpersonal ebenso wie für Patienten mit massiver therapeutischer oder diagnostischer Strahlenapplikation. Auch durch die Atombombenexplosion in Hiroshima wurde eine Häufung der (chronischen) myeloischen Leukämien erzeugt, die nach etwa vier Jahren einsetzte und acht Jahre lang dauerte. Ferner sind Leukämie-Häufungen nach Thorotrast-Injektionen sowie nach Anwendung von Radiojod und Radiophosphor bekannt.

Chemische Substanzen:

Benzol und vielleicht auch einzelne Arzneimittel (z.B. Phenylbutazon nach jahrelangem Gebrauch) können eine myeloische Leukämie hervorrufen.

Genetische Faktoren:

Durch Sippen- und Zwillingsforschung weiß man, daß auch genetische Faktoren die Entstehung einer Leukämie, und zwar wohl nur einer akuten myeloischen Leukämie, begünstigen. Es liegt jedoch sicher kein einfaches, sondern vielmehr ein multifaktorielles Erbgesche-

hen im Zusammenspiel mit anderen, zum Teil noch unbekannten Faktoren, vor. Nach GUNZ (58) tritt die leukämische Erkrankung bei mongoloiden Kindern häufiger auf, STEWART (128) beobachtete sie gehäuft bei Kindern von über 40jährigen Müttern.

Einen guten Überblick über die möglichen Ursachen der Leukämie gibt die folgende Tabelle.

Tabelle 2: Ursachen der Leukämie (WILMANNS (145))

Ursächliche Faktoren	Begründung
1. ionisierende Strahlen	a) Häufung in Hiroshima und Nagasaki nach Atombombenexplosionen (Umkreis bis zu 2000 m von den Bombenexplosionen)
	b) vor Einführung des Strahlenschutzes hohe Leukämieraten bei Röntgenfachärzten und Röntgenpersonal. Dosisabhängiger Anstieg der Leukämieraten bei Patienten, die wegen Spondylosis ankylopoetica bestrahlt wurden
	c) Zunahme der Leukämiehäufigkeit bei Kindern, die pränatal durch Rö-Untersuchung der Mutter während der Schwangerschaft exponiert waren. Besondere Empfindlichkeit des Embryonalgewebes
2. karzinogene Verbindungen	Benzol: Panmyelopathie (Prä-Leukose?) ——→ Leukämie
3. Virus	a) Tierexperimente (Huhn, Maus): Elektronenmikroskopischer Nachweis; Züchtung des Leukämievirus auf Gewebekulturen; Übertragung durch zellfreien Extrakt
	b) Antigengemeinschaft menschlicher und tierischer Leukämie-Viren
	c) Nachweis einer RNS-abhängigen DNS-Polymerase in onkogenen Viren und menschlichen Leukämiezellen
4. genetische Faktoren	a) Leukämiehäufigkeit bei eineiigen Zwillingen
	b) rassische Faktoren: Fehlen der chronischen lymphatischen Leukämie in Japan
	c) Anstieg der Leukämieraten auf das 3fache der Norm bei Mongoloiden Abnormität bei Mongoloiden am 21. bzw. 22. Chromosom
	d) zusätzliches Bruchstück am 21. Chromosom (Philadelphia-Chromosom bei chronischen Myelosen)
5. Immunoproliferative Genese lymphatischer Leukämien	a) "forbidden clones" Stimulierung ——→ lymphatischer Tumor
	b) niedrige oder pathologische y-Globuline
	c) immunologisch inkompetente Zellen

2. Pathophysiologie und Klinik (LENNERT (81), GROSS (56), FÖLSCH et al. (42))

Unter Leukämie versteht man eine systematisierte, diffuse, autonome Proliferation einer Leukozytenrasse mit Ausschwemmung ins Blut.
Zur Einteilung der Leukämien werden folgende Kriterien herangezogen:

a) Zelltyp (myeloisch, lymphatisch etc.)
b) Differenzierungsgrad (differenziert, gering differenziert, undifferenziert)
c) Verlauf (akut, chronisch)
d) Grad der Ausschwemmung ins Blut (leukämisch, subleukämisch, aleukämisch)

Im allgemeinen wird derzeit die leukämische Erkrankung nach folgender Nomenklatur eingeteilt:

Chronische Leukämien = differenzierte Leukämien

a) chronisch myeloische Leukämie (CML)

Bei der CML sind im Blut und in den Organinfiltraten die Zellen der Myelopoese in bunter Mischung und mit Ausreifung bis hin zu Segmentkernigen nachweisbar, d.h. man findet neutro-, eosino- und basophile Granulozyten und Monozyten, wobei die neutrophile Reihe weit überwiegt. Kommt es zur stärkeren Entdifferenzierung, sodaß nur noch Myeloblasten gebildet werden (Myeloblastenschub), ist mit einem raschen ungünstigen Verlauf zu rechnen. Bei typischer CML ist das Philadelphia-Chromosom vorhanden. Das Auftreten des Philadelphia-Chromosoms begünstigt weitere chromosomale Anomalien, daher vermutlich die häufig bösartigen Myeloblastenschübe nach 3 bis 4jähriger Krankheitsdauer. CML mit negativem Philadelphia-Chromosom zeigen ein anderes klinisches Bild, vor allem einen rascheren Verlauf.
Klinik: Schleichender Beginn mit Müdigkeit, Schwäche, Schweißausbrüchen, subfebrilen Temperaturen, Hinzutreten von Knochenschmerzen, Splenomegalie, Hepatomegalie, Gewichtsverlust, Anämie und Blutungen. In der Regel sind keine Lymphome vorhanden.

Komplikationen sind Milzinfarkte und Milzrupturen, Herzinsuffizienz durch chronische Anämie, knotige sarkomähnliche Infiltrate, Übergang in akute Leukose (Myeloblastenschub). Die mittlere Lebenserwartung beträgt im Durchschnitt 3 bis 5 Jahre bei individuellen Schwankungen von etwa 1 bis 10 Jahren.

b) Chronisch lymphatische Leukämie (CLL)

Im Blut finden sich Leukozytenzahlen zwischen 30 000 und 100 000 / cmm, in der Regel 70 - 99% "Lymphozyten", die in sich überwiegend einheitlich, aber von Fall zu Fall von unterschiedlichem Reifegrad sind. Die CLL ist eine ausgesprochene Erkrankung des höheren Lebensalters. Die Zellen der CLL unterscheiden sich von normalen Lymphozyten durch eine hohe Resistenz gegenüber Strahlen und chemotherapeutischen Eingriffen. Die CLL kann langfristig gutartig verlaufen.
Klinik: Müdigkeit, Schwäche, Lymphknoten- und Milzschwellung, mediastinale Lymphome, Hautveränderungen (Pruritus, Urtikaria, Zoster), spezifische lymphozytäre Hautinfiltrate. Weitere Infiltrate in Leber, periportalem Gewebe und Herz.

Akute Leukämien (Blastenleukämien) = wenig differenzierte bzw. undifferenzierte Leukämien

Bei diesen Leukämien sind im Blut und in leukämischen Infiltraten gering differenzierte oder undifferenzierte Blasten vorhanden. Für die Unterscheidung der einzelnen Blastenleukämien hat sich die Cytochemie als besonders nützlich erwiesen. Werden in einem Teil der Blasten bestimmte Enzyme identifiziert, so ist die Blastenleukämie als
akute myeloische Leukämie (AML) oder akute myelomonozytäre Leukämie definiert.
Fehlen die Enzyme, so liegt eine sog.
akute lymphatische Leukämie (ALL) vor, die eine positive PAS-Reaktion zeigen kann.
Klinik: Die klinischen Erscheinungen sind bei beiden Formen etwa gleich. Sie ergeben sich aus der Insuffizienz des Knochenmarks und aus den extramedullären leukämischen Infiltraten. Der Beginn ist meist akut mit Fieber und hämorrhagischen

Manifestationen. Den weiteren Verlauf bestimmen die Störungen und das schließliche Versagen der normalen Blutbildung: Anoxämische Organschäden, Atemnot als Folge der Anämie, Superinfektion durch Eitererreger oder Pilze wegen der zahlenmässigen und funktionellen Insuffizienz der Leukozyten, Haut- und Organblutungen als Folge der Thrombozytopenie. Die Lebenserwartung bei akuter Leukämie beträgt unbehandelt im Mittel wenige Wochen und kann durch die moderne Behandlung, besonders bei Kindern, jetzt mehrere Jahre erreichen.

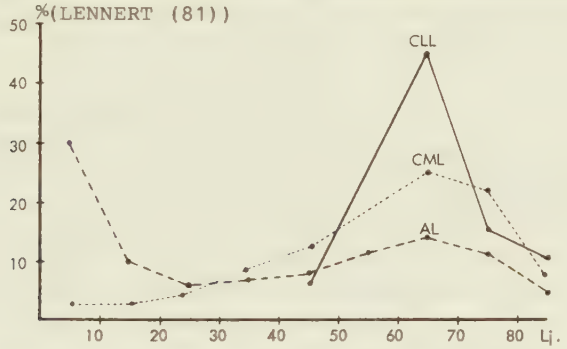
Seltene Leukämie-Formen:

Basophilenleukämie als Sonderform der CML
Eosinophilenleukämie als Variante der CML
Neutrophilenleukämie
Promyelozytenleukämie
Reine Monozytenleukämie
Plasmazellenleukämie
Maligne Retikulosen
Erythroleukämie

3. Häufigkeitsverteilung, Mortalitätsraten

Die Mortalität beträgt nach einer weltweiten Statistik etwa 6:100000 (LENNERT (81)), d.h. also, daß vermutlich etwa eine halbe Million Menschen jährlich an Leukämie sterben. Die Altersverteilung der einzelnen Leukämien geht aus der folgenden Abbildung hervor.

Abbildung 1: Altersverteilung der wichtigsten Leukämieformen



Die Abbildung zeigt, daß die CLL nicht vor dem 30. Lebensjahr vorkommt. Der Altersgipfel der CLL und CML liegt zwischen dem 60. und 70. Lebensjahr. Die akute Leukämie zeigt einen hohen Gipfel im ersten Dezennium und einen flachen Gipfel im hohen Alter. Die ALL macht im Kindesalter den mit Abstand größten Prozentsatz der akuten Leukämien aus, während die AML vorwiegend beim Erwachsenen vorkommt.
Aufgrund neuerer epidemiologischer Untersuchungen (HELLER und GROSS (63a)) zeichnet sich bei der Morbidität der Leukämien eine deutliche Verschiebung der akuten Leukosen zum höheren Lebensalter hin ab. Die möglichen Ursachen hierfür werden auf dem Boden eines Virusinfekts diskutiert.
Das männliche Geschlecht überwiegt beim Durchschnitt aller Leukämien gering (etwa 1,3 fach).

Umfassenden Statistiken aus den USA zufolge ist die Leukämie die häufigste bösartige Erkrankung bei Frauen unter 15 Jahren und die zweithäufigste Todesursache bei Frauen im Alter zwischen 15 und 34 Jahren (McLAIN (93), Tabelle 3)

Tabelle 3: Krebsmortalität bei Frauen (nach den Vital Statistics der USA, 1969) (McLAIN (93))

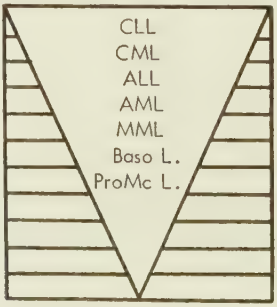
Frauen unter 15 Jahren		Frauen zwischen 15 und 34 Jahren	
Leukämie	759	Brustkrebs	443
Hirntumoren	403	Leukämie	410
Knochentumoren	99	Uterus-Carcinom	355
Nierentumoren	83	Morbus Hodgkin	309
Lymphosarkom	55	Hirntumoren	291

Weitere Literaturangaben zeigen folgendes Bild der Mortalität an Leukämie bei Frauen auf:
YAHIA et al. (147) berichten 1958 aus den USA eine jährliche Todesrate von 1 : 100 000 bei Frauen im Alter von 15 bis 45 Jahren. Für die gleiche Altersgruppe fanden COURT BROWN und DOLL (25) im Zeitraum von 1952 bis 1957 in England und Wales eine jährliche Mortalitätsrate von 1,6 : 100 000.
MacMAHON und CLERK (88) stellten 1959 - ebenfalls in England und Wales - bei Ausweitung der Altersgrenzen auf 10 bis 50 Jahre eine Häufigkeit von 1,9 : 100 000 fest.

4. Prognose der Leukämien

Die beste durchschnittliche Prognose hat die CLL (5 - 10 Jahre), es folgen die CML (4 - 5 Jahre), die ALL des Kindes (2 - 3 Jahre), die AML (1/2 - 1 Jahr) und die MML (1/2 Jahr), die Basophilenleukämie (3 Monate) und die Promyelocytenleukämie (2 Monate).

Abbildung 2: Prognose der Leukämien (LENNERT (81))



5. Therapie

Gewissermaßen die Basis der Behandlung sind die symptomatischen Maßnahmen:

Bluttransfusionen (Ausgleich der Anämie, kurzfristiger Ersatz von Leukozyten und Thrombozyten)
Ausgedehnte Anwendung von Antibiotika
Lokale Behandlung entzündlicher Komplikationen
Lokale und allgemeine Behandlung von Blutungen
Ständige Überwachung der Kranken

Spezifische Maßnahmen sind in der folgenden Tabelle zusammengefaßt.

Tabelle 4: Spezifische antileukämische Therapie (McLAIN (93), GROSS (56), KUSCHINSKY und LÜLLMANN (76), BEGEMANN und HARWERTH (9))

Akute Leukämie	Chronische Leukämie
Antimetabolite: 6-Mercaptopurin (Purinethol^{R})	Röntgenstrahlen
Alkylierende Substanzen: Cyclophosphamid (Endoxan^{R})	Alkylierende Substanzen: Chlorambucil (Leukeran^{R}) Busulphan (Myleran^{R}) Cyclophosphamid (Endoxan^{R}) Triäthylenmelamin (Triamelin^{R}) Thio-THEPA (Tespamin^{R}) Triäthyleniminobenzochinon (Trenimon^{R})
Folsäureantagonisten: Methotrexat Aminopterin	
Vincaalcaloide: Vincristin (Oncovin^{R})	
NNR-Hormone	
Dreier- oder Viererkombination von Cyclophosphamid (Endoxan^{R}) 6-Mercaptopurin (Purinethol^{R}) Vincristin (Oncovin^{R}) Cytosin-Arabinosid (Alexan^{R}) Methotrexat Thioguanin Daunorubicin Daunoblastin (Daunomycin^{R}) Adriamycin	Antimetabolite: 6-Mercaptopurin (Purinethol^{R}) NNR-Hormone

B) Hauptteil

I. Einfluß der Schwangerschaft auf den Verlauf einer Leukämie

Das Zusammentreffen einer schweren, konsumierenden Erkrankung mit der physiologischen Belastung und den begleitenden Umstellungsreaktionen des Organismus während einer Schwangerschaft wirft die Frage auf, inwieweit eine Gravidität die leukämische Erkrankung beeinflussen kann. Diese Fragestellung wird in der vorliegenden Literatur nicht einstimmig beantwortet.

In älteren Arbeiten wird die Ansicht vertreten, daß die Schwangerschaft eine negative Auswirkung auf den Leukämie-Verlauf hat, daß die Überlebenszeit der Leukämie-Kranken verkürzt und ein finaler Blastenschub ausgelöst werden kann (ANGELUCCI (3), GRIER und RICHTER (54), HERRNBERGER (64), MIASNIKOV (95), SHUB et al. (124), VIGNES (137)). Als Grund hierfür wird eine Förderung des leukämischen Prozesses durch die vermehrte Östrogen-Produktion diskutiert. Diese Annahme scheint durch die Tatsache unterstützt zu werden, daß bei Männern mit akuter Leukämie häufig eine weibliche Form der Schambehaarung zu beobachten ist (ASK-UPMARK (4)).

Andere Autoren wiederum vertreten die Ansicht, daß das Hinzutreten einer Schwangerschaft zu einer Besserung der leukämischen Erkrankung - speziell der chronischen Formen - führt ((FRIEDBERG und SCHLAGETTER (47), GILLIM (51), HAUSAM (61)). Als Erklärung hierfür wird die vermehrte ACTH- und Cortison-Produktion während der Schwangerschaft angesehen.

Die überwiegende Mehrzahl der Autoren aber ist der Meinung, daß der Verlauf der Leukämie durch die Schwangerschaft unbeeinflußt bleibt (ASK-UPMARK (4), DAMESHEK und GUNZ (28), ERF (38), EWING und WHITTAKER (39), FORKNER (43), FRENKEL und MEYERS (46), KAPLAN und CONNNERY (74), LI et al. (83), LEE et al. (80), McGOLDRICK und LAPP (92), MOLONEY et al. (99), NICHOLSON (105), ROVINSKY und GUTTMACHER (121), SHEEHY (122)).

Die klinischen Erfahrungen dieser Autoren finden eine objektive Unterstützung durch statistische Erhebungen von SHEEHY (122) und NICHOLSON (105).

SHEEHY (122) konnte durch Auswertung von 54 Fällen an chronischer myeloischer Leukämie in der Schwangerschaft eindeutig nachweisen, daß die Überlebenszeit dieser Patientinnen nicht signifikant unterschiedlich zu der einer Kontrollgruppe (n = 2000) nichtschwangerer leukämiekranker Frauen war. Er stellte fest, daß in beiden Gruppen etwa 50% der Patientinnen nach 2 1/2 Jahren an ihrer Erkrankung ad exitum gekommen waren.

Abbildung 3: Vergleichende Darstellung der prozentuellen Häufigkeit an Todesfällen pro Jahr bei einer Kontrollgruppe mit chronisch myeloischer Leukämie und einer Gruppe mit chronisch myeloischer Leukämie während einer Schwangerschaft (nach SHEEHY (122))

Tabelle 5: Die Überlebenswahrscheinlichkeit bei CGL, erstellt durch eine modifizierte Analyse der Lebenserwartung. Vergleich einer Gruppe mit CGL und einer Gruppe mit CGL bei begleitender Schwangerschaft (nach SHEEHY (122))

Jahr	Kontrollgruppe (52 Fälle)	Überlebenswahrscheinlichkeit (100 Fälle)	Leukämie und Schwangerschaft (54 Fälle)	Überlebenswahrscheinlichkeit (100 Fälle)
0 - 1	.87	100 - 87	.94	100 - 94
1 - 2	.60	87 - 52	.81	94 - 76
2 - 3	.72	52 - 37	.76	76 - 58
3 - 4	.57	37 - 21	.79	58 - 46
4 - 5	.39	21 - 8	.54	46 - 25

NICHOLSON (104) wertete 98 Fälle an akuter Leukämie und 44 Fälle an chronischer Leukämie und Schwangerschaft aus. Er ermittelte eine Überlebenszeit von 5 Monaten bei den akuten Formen und eine Überlebenszeit von 38 Monaten bei den chronischen Formen. Auch diese Zahlen ergaben keinen statistisch signifikanten Unterschied zu den Überlebenszeiten nichtschwangerer leukämiekranker Frauen.

Eine Reihe von Autoren konnte jedoch beobachten, daß die Beendigung der Schwangerschaft durch Geburt, Abort oder Interruptio zu einer Verschlechterung der Leukämie führte (ASK-UPMARK (4), COOPLAND et al. (23), ERF (38), HARRIS (59), McGOLDRICK und LAPP (92), MOLONEY (98), NICHOLSON (105), SLENTZ (126), YAHIA et al. (147)). Der naheliegendste Grund hierfür könnte das plötzliche Absinken des Cortison-Spiegels im Blut post partum sein (LOYD (86)).
ASK-UPMARK (4) und BIRGE et al. (14) allerdings berichten, nach Beendigung der Schwangerschaft durch Abort eine dramatische Besserung einer bestehenden akuten Leukämie beobachtet zu haben.

II. Die Leukämie als Risiko für den Schwangerschaftsverlauf

Wie bereits dargelegt, wird die Überlebenschance einer an Leukämie erkrankten Frau durch eine Schwangerschaft mit großer Wahrscheinlichkeit nicht gemindert. Dies darf aber nicht darüber hinwegtäuschen, daß der Schwangerschaftsverlauf in diesen Fällen durch ein eminentes Risiko belastet ist.

Die Chancen, ein lebendes, gesundes Kind zur Welt zu bringen, sind deutlich vermindert. Man beobachtet eine hohe Abortrate und ein gehäuftes Auftreten von Früh- und Totgeburten (ALMKLOV und HATOFF (2), ASK-UPMARK (4), EWING und WHITTAKER (39), GALTON (48), McGOLDRICK und LAPP (92), NICHOLSON (104), ROVINSKY u. GUTTMACHER (121)). Auf diesen Aspekt wird in einem späteren Abschnitt der Arbeit näher eingegangen.

Für eine vitale Gefährdung der Schwangeren sind zwei Hauptursachen verantwortlich, nämlich Blutung und Infektion. Diese beiden Risikofaktoren bestehen zwar bei jeder Schwangerschaft, für die leukämiekranke gravide Frau jedoch stellen sie eine besonders große Bedrohung dar.
Obzwar den meisten peripartalen Blutungen eine gynäkologische Ursache zugrundeliegt, wird deren Schwere und deren Folgen durch einen leukämischen Prozess erheblich verstärkt. Dies trifft vor allem für die akuten Leukämie-Formen zu. Bei den chronischen Formen ist das Blutungsrisiko nur leicht erhöht (BARNES (7)).
Bereits 1943 berichteten McGOLDRICK und LAPP (92), daß die überwiegende Todesursache bei akuten Leukämien in der Schwangerschaft die peri- und postpartale Hämorrhagie sei. Auch FRIEDBERG und SCHLAGETTER (47) sehen die Hauptbedrohung der Schwangeren in der massiven Blutung während der Geburtsperiode. NICHOLSON (104) errechnete ein Häufigkeit von 18 - 25% an postpartalen Hämorrhagien bei Vorliegen einer akuten Leukämie. Während McLAIN (93) ähnliche Zahlen (15 - 19%) angibt, berichten VITUMS und SITES (139) über eine Häufigkeit von 83%.

Von ihrem Charakter her handelt es sich bei den beschriebenen peri- und postpartalen Hämorrhagien selten um massive akute Blutungen, sondern meistens um kontinuierliche, schwer stillbare Sickerblutungen (McLAIN (93), MORGAN und REYES (100), NICHOLSON (104)). Die vermehrte Blutungsneigung wird hauptsächlich durch Thrombozytopenie und Hypofibrinogenämie hervorgerufen (EWING und WHITTAKER (39), FRENKEL und MEYERS (46), MOLONEY (98), YAHIA et al. (147)). Aber auch das Auftreten einer disseminierten intravasalen Gerinnung, die das Ausmaß der Thrombozyten- und Fibrinogen-Erniedrigung noch verstärkt, muß in Betracht gezogen werden. Es ist jedoch noch unklar, ob eine disseminierte intravasale Gerinnung in diesen Fällen durch die zirkulierenden leukämischen Zellen oder durch andere Faktoren (z.B. infektiöser Prozess) getriggert wird (BEARD und FAIRLEY (8)).
Neben den Blutungen aus den Geburtswegen können die Blutungskomplikationen auch andere Organe betreffen. So weisen FRENKEL und MEYERS (46) auf mögliche Netzhaut- und Gehirnblutungen hin, die durch das Pressen während des Geburtsvorganges bedingt sein können. Den Fallberichten von ROTHBERG et al. (118) und ASK-UPMARK (4) ist zu entnehmen, daß jeweils 2 Patientinnen durch intra- oder postpartal aufgetretene cerebrale Hämorrhagien ad exitum kamen.

Die zweite Hauptgefährdung der leukämiekranken Schwangeren ist die Infektion, deren Verlauf häufig nur sehr schwer in den Griff zu bekommen ist. Der Grund für die vermehrte Infektionsbereitschaft liegt in der insuffizienten leukozytären Abwehr, die durch therapeutische Maßnahmen (Cytostatika, Corticoide) noch ausgeprägter werden kann. Früherkennung und -behandlung einer Infektion sind jedoch insofern schwierig, als erhöhte Temperaturen häufig nur ein Symptom des leukämischen Prozesses per se sind (EWING und WHITTAKER (39), MOLONEY (98)).
Das Spektrum dieser Infektionen reicht vom harmlosen lokalen Pilzbefall bis hin zur schweren generalisierten Sepsis. Als Folge der erhöhten Infektionsbereitschaft sind auch die häufig anzutreffenden Wundheilungsstörungen zu betrachten. Sie können aber auch zusätzlich durch eine Hämatombildung bei erhöhter Blutungsneigung verstärkt werden (EWING und WHITTAKER (39), GALTON (48), MOLONEY (98)).

III. Grundlagen der Behandlung

Die Behandlung einer Schwangeren, die an Leukämie erkrankt ist, wird vom Typ der Leukämie, vom Stadium der Leukämie und vom Zeitpunkt der Manifestation bzw. Diagnosestellung bestimmt.

Die therapeutischen Maßnahmen können in drei Hauptgesichtspunkte unterteilt werden:

1. Das geburtshilfliche Vorgehen
2. Die allgemeine, supportive Therapie
3. Die spezifisch antileukämische Therapie

1. Das geburtshilfliche Vorgehen

Da Schwangerschaft und Geburt in der Regel ungestört verlaufen, stimmen viele Autoren darin überein, daß das Auftreten einer Leukämie in der Schwangerschaft kein spezielles, zusätzliches Eingreifen des Geburtshelfers erfordert. Das geburtshilfliche Vorgehen sollte also nicht von dem bei jeder anderen Schwangerschaft abweichen.

Zur Frage der Interruptio bestehen folgende Anschauungen: Da die leukämische Erkrankung mit aller Wahrscheinlichkeit durch eine Schwangerschaft nicht verschlechtert wird, sollte eine Leukämie nicht a priori als medizinische Indikation für einen Schwangerschaftsabbruch betrachtet werden (ALLAN (1), DAMESHEK und GUNZ (28), FRENKEL und MEYERS (46), GOKAL et al. (52), KYANK et al. (77), LEE et al. (80), MOLONEY (98)). ALLAN (1) hält den Stress einer Interruptio bei diesen Patientinnen für ebenso belastend wie den einer Geburt. DAMESHEK und GUNZ (28) sowie JALŮVKA (73) sind sogar der Meinung, daß eine Interruptio bei Vorliegen einer akuten Leukämie den Tod der Mutter beschleunigen kann.

Da von der Mehrzahl der betroffenen Patientinnen eine natürliche Geburt gut überstanden wurde und man von den schweren Komplikationen nach Schnittentbindung weiß (Infektionen, Wundheilungsstörungen, Nachblutungen), sollte eine vaginale Entbindung möglichst nahe am errechneten Termin angestrebt werden (LEE et al. (80), McLAIN (93), SHEEHY (122)). Wegen der beschriebenen Gefahren wird

sogar auch vor anderweitigen chirurgischen Eingriffen - auch kleinerer Art - gewarnt (HAYHOE (62)).
Unter größter Zurückhaltung sollte nur dann eine Sectio caesarea vorgenommen werden, wenn eine zwingende geburtshilfliche Indikation besteht (geburtsunmögliche Lage, Mißverhältnis) oder wenn eine rapide Verschlechterung der mütterlichen Erkrankung trotz adäquater therapeutischer Maßnahmen eintritt. Obwohl einzelne Fälle einer Sectio post mortem beschrieben sind, dürfte dies bei unserem derzeitigen Wissensstand wohl vermeidbar sein. Wenn der baldige Tod der Mutter voraussehbar ist, sollte die Schnittentbindung rechtzeitig und geplant vorgenommen werden. Ganz allgemein gilt auch hier, daß eine unumgängliche Schnittentbindung ebenfalls so nahe wie möglich am Geburtstermin durchgeführt werden soll (DAMESHEK und GUNZ (28), FRENKEL und MEYERS (46), LEE et al. (80), LILLEYMAN et al. (84)). Eine zusätzliche Hysterektomie zur Vermeidung excessiver uteriner Nachblutungen halten einige Autoren für nicht gerechtfertigt (McLAIN (93), NICHOLSON (104), NIZET (106), OLMER und CARCASSONE (108)).

Nach operativen Eingriffen - insbesondere nach Sectio - sollte wegen der zu erwartenden Wundheilungsstörungen das Nahtmaterial länger als gewöhnlich belassen werden (McLAIN (93)).

Nach vaginaler Entbindung muß das Auftreten von postpartalen vermehrten Blutungen zunächst immer an eine geburtshilfliche Ursache denken lassen (z.B. Plazentaretention). Es wäre sehr gefährlich, jede Blutung der bestehenden Leukämie zuzuschreiben (EWING und WHITTAKER (39)). Als Faustregel kann gelten, daß Hämorrhagien mit großer Wahrscheinlichkeit nicht allein auf die hämatologische Störung zurückgeführt werden können, wenn nicht noch zusätzliche extragenitale Blutungsherde (z.B. Purpurablutungen der Haut) bestehen.
Trotz der Gefahren einer chirurgischen Intervention bedürfen unstillbare Blutungen größeren Ausmaßes nach Geburt oder Abort einer Revision des Uterus unter dem Schutz von Blutkonserven, Plättchenkonzentraten und Antibiotika. Engmaschige Kontrollen des Gerinnungsstatus sind dringend indiziert, da in diesen Fällen ständig die Gefahr einer disseminierten intravasalen Gerinnung, einer schweren Hypofibrinogenämie oder Hyperfibrinolyse droht (EWING

und WHITTAKER (39)).

Bekommt die Wöchnerin keine zytostatische Behandlung, besteht kein Einwand gegen das Stillen des Kindes (BJURE (15)). Mit Ausnahme von ASK-UPMARK (4), der eine Übertragung der Erkrankung durch das Säugen (Bittner'scher Milchfaktor) zur Diskussion stellt, sind in allen anderen Literaturberichten keinerlei Hinweise oder Beweise für ein derartiges Geschehen zu finden.

2. Die allgemeine, supportive Therapie

Vor Einführung der Zytostatika lag das Hauptgewicht der Behandlung leukämiekranker Schwangerer auf der sog. supportiven = unterstützenden Therapie (DAMESHEK und GUNZ (28), HOOVER und SCHUMACHER (67), MULLA (101), YAHIA et al. (147)).
Trotz der umwälzenden Neuerungen auf dem Gebiet der Chemotherapie haben diese Maßnahmen aber auch noch heute ihren festen, gerechtfertigten Platz im Therapieplan leukämiekranker gravider Frauen und können unter Umständen bei Vorliegen einer chronischen Form als alleinige Behandlungsform ausreichen (HAYHOE und WHITBY (63), HOOVER und SCHUMACHER (67)).

Die unspezifische, unterstützende Therapie hat in den vergangenen Jahren ebenfalls große Fortschritte gemacht und sollte in ihren Grundzügen folgende Maßnahmen umfassen:

- Behebung einer Anämie und Ersatz verschiedener Blut-Fraktionen durch Vollblutkonserven (Frischblut!), Erythrozyten-Konzentrate, Humanalbumin, Fresh-Frozen-Plasma und Plasmaproteinlösungen.

- Verhinderung und Behandlung von Gerinnungsstörungen durch Gabe von Thrombozyten-Konzentraten bei Thrombozytopenie, Fibrinogen-Substitution bei Hypofibrinogenämie und Behandlung einer Hyperfibrinolyse mit Epsilonaminocapronsäure. MOLONEY (98) plädiert dafür, bei Fibrinogen-Substitution auch die anderen Gerinnungsfaktoren beizugeben. Ein eventueller Heparin-Einsatz wird nicht einheitlich beurteilt. McLAIN (93), der fundierte Betrachtungen zu diesem Problem anstellt, gibt hierzu folgenden Richtlinien: Wenn dringender Verdacht auf eine disseminierte intravasale Gerinnung besteht (Prothrombinzeit und partielle Thromboplastinzeit verlängert, Fibrinogen erniedrigt, Fibrinogenspaltprodukte erhöht) und die Patientin klinische Zeichen einer hämorrhagischen Diathese aufweist, sollte ein Heparin-Einsatz unbedingt in Betracht gezogen werden. Die Heparin-Therapie sollte einschleichend unter häufigen Gerinnungskontrollen begonnen werden. Insbesondere eine Zytostatika-Verabreichung sollte unter Heparin-Schutz vorgenommen werden, da zerstörte Blutzellen eine intravasale Gerinnung anheizen oder verstärken können. Grundsätzlich

sollten bei Durchführung einer Heparinisierung große Mengen an Thrombozyten-Konzentraten vorrätig sein, da unter Umständen eine tägliche Verabreichung erfolgen muß.

- Früherkennung und -behandlung von Infektionen durch häufige bakteriologische Kontrollen (Urin, Vaginalabstrich, Blutkultur) und ständige Beachtung der Körpertemperatur, prompten Einsatz einer breiten antibiotischen Abdeckung und Unterstützung der Immunabwehr durch Gammaglobulin-Präparate. Die größte Gefährdung durch Infektionen besteht bei Patientinnen unter Corticoid- und Zytostatika-Medikation!
  Auch etwaige Superinfektionen durch Pilze bedürfen einer adäquaten lokalen und eventuell auch systemischen Therapie.

- Verabreichung von Multivitamin-Präparaten und Eisensubstitution. Umstritten ist die Gabe von Folsäure-Präparaten. Während DENNIS und STEIN (29) sie befürworten, wird sie von anderen (FARBER (40), BARNES (7)) abgelehnt, da eine Verschlechterung des leukämischen Prozesses befürchtet wird.

- Gute Venenpflege, da über längere Zeit ein venöser Zugang nötig sein kann. Zentralvenöse Katheter sollten wegen der Gefahr einer Katheterseptis nur zurückhaltend gelegt werden. Auf intramuskuläre Injektionen sollte wegen der Gefahr von Hämatom-Bildungen verzichtet werden (EWING und WHITTAKER (39)).

- Einsatz von Corticoiden.
  Zu diesem Punkt bestehen wiederum verschiedene Meinungen: Eine nachweislich therapeutische Wirkung wird den NNR-Hormonen nur bei der in der Schwangerschaft sehr selten anzutreffenden akuten lymphatischen Leukämie zugeschrieben (MOLONEY (98)). MOLONEY hält deshalb die Gabe von Corticoiden wegen ihrer nicht unwesentlichen Nebenwirkungen bei allen anderen Leukämie-Formen von sehr zweifelhaftem Wert. Es ist außerdem derzeit noch nicht ausreichend geklärt, ob Corticoide den Verlauf akuter Leukämien (mit Ausnahme der ALL) nicht sogar negativ beeinflussen können. Immerhin beobachteten ROTHBERG et al. (118) und RANNEY und GELLHORN (113), daß Corticoide zu einer Verschlechterung des Krank-

heitsbildes ihrer Patientinnen mit akuter myeloischer Leukämie und akuter Monozytenleukämie im Verlauf bzw. nach Beendigung der Schwangerschaft führten.

Als positiver Effekt der Corticoide wird die Besserung einer bestehenden Blutungsneigung betrachtet (LOZNER (87)), die jedoch nur in einer Beeinflussung von Purpura-Blutungen, nicht aber von größeren Hämorrhagien besteht (MOLONEY (98)).

Als Gründe gegen eine Corticoid-Medikation während einer Schwangerschaft werden die nur geringe Wirksamkeit bei vermehrter Blutungsneigung, die zusätzlich erhöhte Infektanfälligkeit und die negativen Auswirkungen auf das Kind angeführt. Letztere bestehen in der Auslösung einer NNR-Insuffizienz beim Neugeborenen (DAMESHEK und GUNZ (28), HOOVER und SCHUMACHER (67)), einer Erhöhung der Frühgeburten- und Abortrate und in der Erzeugung von fetalen Mißbildungen (DAMESHEK und GELLE et al. (50), HOOVER und SCHUMACHER (67), HOTTINGER (68), LOHMEYER (85), WELLS (142)).

Corticoid-bedingte Mißbildungen beim Menschen müssen allerdings weiterhin in Frage gestellt bleiben. Zwar konnten FRASER und FAINSTAT (44) im Tierexperiment an Mäusen Defekte nachweisen (Kiefer-Gaumen-Spalten, Minderwuchs etc.), für den Menschen sind derzeit aber noch keine fundierten Beweise erbracht. BONGIOVANNI und McPADDEN (18) sowie GUEGUEN (57) beobachteten nach Corticoid-Gabe in der Schwangerschaft keine signifikant erhöhte Häufigkeit an kindlichen Abnormitäten. Auch NICHOLSON (104) sah bei einer retrospektiven Auswertung von 40 Fällen leukämiekranker Frauen, die während der Schwangerschaft Corticoide verabreicht bekamen, keine einzige Entwicklungsstörung des Kindes.

Die häufige Beobachtung, daß nach Beendigung einer Schwangerschaft eine offensichtliche, rapide Verschlechterung der leukämischen Erkrankung eintritt, wird durch die eintretende metabolisch- endokrine Umstellung erklärt (YAHIA et al. (147)). Man weiß, daß die 17-Hydroxysteroide im Laufe einer Schwangerschaft auf einen etwa 7 mal höheren Spiegel ansteigen, um dann bis zum 6. postpartalen Tag wieder auf den Normalwert abzusinken (LOYD

(86)). Leukämiekranke könnten diesen abrupten Abfall der NNR-Hormone mit einer akuten Verschlechterung beantworten. Eine logische therapeutische Reaktion wäre also, mit einer Cortison-Substitution gleich nach der Geburt bzw. schon in den letzten Schwangerschaftswochen zu beginnen (LOYD (86), IAVORKOVSKII und FONAREV (70)).

3. Die spezifisch antileukämische Therapie

Die von einigen Autoren geäußerte Meinung, daß eine leukämische Erkrankung durch das Hinzutreten einer Schwangerschaft eine Verschlechterung erfährt, könnte darauf zurückzuführen sein, daß keine adäquate Therapie betrieben wurde.

a) Die Behandlung der chronischen Leukämie-Formen in der Gravidität

Die üblichen therapeutischen Maßnahmen bei chronisch myeloischer Leukämie beschränkten sich in früheren Jahren auf die Röntgenbestrahlung der Milz. Spätere Untersuchungen ergaben jedoch, daß durch die alkylierende Substanz Busulphan deutlich bessere Behandlungsergebnisse erzielt wurden als durch eine alleinige Strahlentherapie: Die mittlere Überlebenszeit, die mit alleiniger Strahlentherapie 2,4 Jahre betrug, konnte mit Busulphan auf 3,3 Jahre erhöht werden. Darüberhinaus waren bei gleichem Rückgang der Splenomegalie das Allgemeinbefinden und die Hb-Werte besser.

Neben diesen beiden Hauptpfeilern der Therapie kamen auch radioaktiver Phosphor, Colchizin und 6-Mercaptopurin zur Anwendung.

Vor 1958 sind kaum Berichte über eine Zytostatika-Therapie bei Auftreten einer chronischen Leukämie in der Schwangerschaft zu finden.

Die in der Literatur berichteten Behandlungsvorschläge für Schwangere, die an einer Leukämie erkrankt waren, reichen von

- keiner Therapie (SHEEHY (122), FLINT (41), GALTON (41), LEE et al. (80), ASK-UPMARK (4)),
- der Anwendung radioaktiven Phosphors (SHEEHY (122)),
- alleiniger Strahlentherapie (LEE et al. (80), MOLONEY (98)),
- Strahlentherapie und 6-Mercaptopurin (DIAMOND et al. (31), LEE et al. (80),
- Colchicin (LESSMAN und SOKAL (82), ZWETSCHKE und NEUWIRTOVA (148)),
- alleiniger Busulphan-Therapie (IZUMI und HONOLULU (71), REYES

und PEREZ (114), SHERMAN und LOCKE (123), WHITE (143), NEU (103), NICHOLSON (105), NOLAN et al. (107), BIERMAN et al. (12)),
- Busulphan, Mercaptopurin und Strahlentherapie (DIAMOND et al. (31), LEE et al. (80)
- bis hin zu Plasmapherese (Zellseparation), Busulphan und Strahlentherapie (CAPLAN et al. (22)).

Nach dem heutigen Stand des Wissens wird im allgemeinen folgendes Vorgehen für gut geheißen:
Bei nur leichter Ausprägung der chronischen Leukämie sollte während der Schwangerschaft keine spezifisch antileukämische Therapie eingesetzt werden. Die allgemein unterstützenden Maßnahmen sollen im Vordergrund der Behandlung stehen (GALTON (48), McLAIN (93), NICHOLSON (105)). Bei schwereren Verlaufsformen ist nach Ansicht von RICHARDS und SPIERS (116) die Röntgenbestrahlung der Milz unter bestmöglicher Abschirmung zum frühestmöglichen Zeitpunkt (Uterus noch klein, gut zu schützen) die zu bevorzugende Maßnahme. Nach Meinung dieser Autoren sollte Busulphan nur bei unzureichendem therapeutischen Effekt einer Strahlentherapie zusätzlich zum Einsatz kommen. Zur Verbesserung der weiteren Prognose der Frau wird die Splenektomie nach Beendigung der Schwangerschaft empfohlen, wodurch eine Entfernung potentiell leukämieerzeugenden Gewebes erreicht werden soll. Andere Autoren wiederum plädieren für die bevorzugte Gabe von Busulphan (z. B. GALTON (48)), da deutlich bessere Behandlungsergebnisse gegenüber einer Strahlentherapie beobachtet wurden (JACOBS und BLOOM (72), NOLAN et al. (107)). Als die modernste Behandlungsmethode ist die von CAPLAN et al. (22) vorgeschlagene Separation der Leukozyten mittels Plasmapherese-Technik anzusehen. Sie sollte als gut wirksame und für Mutter und Kind relativ unbelastende Maßnahme vor allem im 1. Trimenon bevorzugt zur Anwendung kommen.

b) Die Behandlung der akuten Leukämie-Formen in der Gravidität

In den Jahren vor 1960 war die Prognose der akuten Leukämie des Erwachsenen wegen fehlender adäquater Behandlungsmethoden denkbar schlecht. Das zunächst zum Einsatz kommende 6-Mercaptopurin brachte keine zufriedenstellenden Fortschritte. Die akute mye-

loische Leukämie zeigte mit diesem Medikament nur eine Remissionsrate von etwa 7% (BOGGS et al. (16)).

In den letzten Jahren jedoch hat die Behandlung der akuten Leukämie durch die Entwicklung neuer Substanzen, die meist in Kombination Verwendung finden, beträchtliche Fortschritte gemacht. So konnten z.B. CROWTHER et al. (27) mit einer Kombinationstherapie von Cytosinarabinosid und Daunorubicin bei akuter myeloischer Leukämie eine Remissionsrate von 62% erzielen. Eine Untersuchung des British Medical Research Council Leukemia Committee aus dem Jahre 1971 erbrachte, daß 93% der an akuter Leukämie erkrankten Patienten durch eine Kombinationsbehandlung mit Prednisolon, Vincristin, 6-Mercaptopurin und Methotrexat eine volle Remission erreichten (McLAIN (93)). Mit dieser Kombination konnten ihre Initiatoren, THOMPSON et al. (133), schon 1965 bei 14 Patienten mit akuter myeloischer Leukämie in 10 Fällen volle Remissionen erzielen. Die Zweierkombination Cytosinarabinosid/Thioguanin erbrachte nach GEE et al. (49) bei akuter myeloischer Leukämie eine Remissionsrate von 50%.

Das Auftreten einer akuten Leukämie in der Schwangerschaft, insbesondere der Krankheitsausbruch in der Frühschwangerschaft, bedeutete in den Jahren vor dem klinischen Einsatz von Corticoiden und Zytostatika praktisch eine infauste Prognose für Mutter und Kind. Die dann vorhandene Möglichkeit einer Therapie mit Corticoiden, 6-Mercaptopurin, Aminopterin und Methotrexat führte zu einer etwas besseren Chance, das Leben der Mutter zumindest soweit zu verlängern, bis ein lebensfähiges Kind zu erwarten war. Dies wird in der folgenden Literaturauswertung von LILLEYMAN et al. (84) von 1905 bis 1968 bestätigt:

Tabelle 6: Fälle von akuter myeloischer Leukämie in der Frühschwangerschaft (nach LILLEYMAN et al. (84))

Autor, Jahr	SS-Stadium z.Z. der Diagnosestellung	Therapie	Schicksal d. Feten	Schicksal d. Mutter
LAZARUS, 1905	20. W.	?	Abort in der 24. SSW	stirbt kurz danach
FLEISCHMANN, 1923	10.-14. W.	keine	Frühgeburt, stirbt 12 St. nach Geburt	stirbt 11 Tage nach Geburt
HARRIS, 1953	12. W.	keine	intrauteriner Fruchttod	stirbt 4 Tage nach Diagnosestellung
HARRIS, 1953	20. W.	Vit B_{12}	intrauteriner Fruchttod	stirbt 2 Wochen nach Diagnosestellung
GILLIM, 1955	16. W.	keine	Abort in der 22. SSW	stirbt 48 Std. nach Entbindung
GILLIM, 1955	20. W.	keine	Geburt zum Termin	stirbt 2 Monate später
SCHUMACHER, 1957	13. W.	Prednisolon Mercaptopurin	Geburtseinleitung in der 39. SSW	stirbt 1 Woche nach Entbindung
MULLA, 1958	12.-16. W.	Steroide	Frühgeburt, Kind lebt	stirbt 1 Monat nach Entbindung
YAHIA et al., 1958	18.-20. W.	Steroide	Frühgeburt, Kind lebt	stirbt 2 Monate nach Entbindung
ROTHBERG, 1959	20. W.	Mercaptopurin	Totgeburt in der 32. SSW	stirbt 48 Std. nach Entbindung
ROTHBERG, 1959	0	Cortison Methotrexat Mercaptopurin	Frühgeburt in 20. SSW, stirbt nach 12 Std.	stirbt 5 Tage nach Entbindung
ROTHBERG, 1959	20. W.	Prednisolon Mercaptopurin	Sectio post mortem, lebt 12 Std.	stirbt in 24. SSW an cerebraler Blutung
ROTHBERG, 1959	16. W.	Mercaptopurin	Geburt zum Termin	?
SOKAL und LESSMAN, 1960	20.-24. W.	Mercaptopurin Aminopterin	Geburt zum Termin	?
SOKAL und LESSMAN, 1960	14.-16. W.	Mercaptopurin	Geburt zum Termin	?
FRENKEL und MEYERS, 1960	20. W.	ACTH	intrauteriner Fruchttod	stirbt in der 24. SSW an einer Infektion

FRENKEL und MEYERS, 1960	20. W.	Hydrocortison Mercaptopurin	Geburt zum Termin	stirbt 7 Monate nach Entbindung
FRENKEL und MEYERS, 1960		Mercaptopurin Methylprednisolon, Methotrexat	Frühgeburt, Kind lebt	stirbt 4 Wochen nach Entbindung
FRENKEL und MEYERS, 1960	10. W.	Prednisolon	Totgeburt in der 34. SSW	stirbt 2 Std. nach Entbindung
LLOYD, 1961	14. W.	Mercaptopurin	Frühgeburt, Kind lebt	stirbt 2 Wochen nach Entbindung
LLOYD, 1961	0	Prednisolon Mercaptopurin	Geburt zum Termin	?
ASK-UPMARK, 1961	12. W.	ACTH	Schwangerschaftsabbruch in 18.-20. Woche	stirbt 36 Wochen darauf
ASK-UPMARK, 1961	20. W.	keine	Totgeburt in der 30. SSW, placenta praevia	stirbt 2 Std. nach Entbindung
BOGGS et al., 1962	12. W.	Mercaptopurin	Schwangerschaftsabbruch in der 20. SSW	stirbt direkt danach
BOGGS et al., 1962	16. W.	Mercaptopurin	Abort	stirbt 7 Monate danach
LEE et al., 1962	0	keine	Abort in der 8.-10. W.	stirbt kurz danach
LEE et al., 1962	16. W.	Steroide	Frühgeburt, Kind lebt	stirbt 4 Tage nach Entbindung
RAVENNA und STEIN, 1963	6. W.	Mercaptopurin Steroide	Frühgeburt	?
O'LEARY und BEPKO, 1963	16.-20. W.	Mercaptopurin	Frühgeburt, stirbt nach 3 Std.	stirbt 4 Tage nach der Entbindung
NICHOLSON, 1968	14. W.	Prednisolon Mercaptopurin	intrauteriner Fruchttod	stirbt in der 22. SSW an Perikardtamponade

Die mütterliche Mortalitätsrate beträgt aber auch nach dieser Statistik immer noch 100% innerhalb der ersten 6 Monate post partum.

Die Anwendung der bereits erwähnten aggressiven Kombinationstherapie hat - trotz der hohen Toxizität der einzelnen Substanzen - im letzten Jahrzehnt auch in der Behandlung leukämiekranker Schwangerer ihren Platz erobert. Die Mehrzahl der auf diesem Gebiet tätigen, anerkannten Fachleute ist heute der Meinung, daß - insbesondere bei den akuten Leukämie-Formen in der Schwangerschaft - diese Zytostatika-Kombinationen angewandt werden sollten, da gute Erfolge berichtet werden. Eine erzielte Remission vergrössert nicht nur die Chancen des Kindes, sie reduziert auch das Risiko einer peripartalen Blutung oder Infektion (RAICH und CURET (111)).

Bei Einsatz dieser eingreifenden Behandlungsform nach dem 1. Trimenon sind auch die Risiken für das Kind nicht mehr erheblich groß (FRENKEL und MEYERS (46), LOYD (86), COOPLAND et al. (23), LEE et al. (80).

NICHOLSON (105) bringt deutlich zum Ausdruck, daß eine leukämiekranke Schwangere so behandelt werden sollte, als sei sie nicht gravide. Der uneingeschränkte Einsatz der aggressiven Therapie ist seiner Meinung nach auch während des 1. Trimenons zu vertreten, wenn ohne Therapie keine Überlebenschance der Mutter besteht. Immerhin werden in der Literatur auch Fälle beschrieben, in denen nach Zytostatika-Therapie im 1. Trimenon ein normales, nicht geschädigtes Kind ausgetragen wurde (NICHOLSON (105), FRENKEL und MEYERS (46), NOLAN et al. (107), SOKAL und LESSMANN (127), SINYKIN und KAPLAN (125)).

In der folgenden Tabelle werden die Ergebnisse nach Anwendung verschiedener Zytostatika-Kombinationen in den Jahren von 1969 bis 1977 dargestellt. Ein Vergleich mit der Literatursammlung von LILLEYMAN et al. (Tabelle 6) (84) ergibt deutlich die Tendenz, daß durch die aggressive Kombinationstherapie die Überlebenschancen von Mutter und Kind eine weitere Verbesserung erfahren haben.

Tabelle 7:

Autor, Jahr	Einsatz	Therapie	Schicksal der Mutter
COOPLAND et al. 1969 (23)	16. Woche	6-Mercaptopurin Methotrexat Vincristin	zunächst Remission, Tod 5 Monate nach Diagnosestellung
MAURER et al. 1971 (89)	20. Woche	Cytosinarabinosid Thioguanin	komplette Remission, erneute Schwangerschaft
PAWLIGER et al. 1971 (109)	25. Woche	Cytosinarabinosid Thioguanin Vincristin	Tod 11 Monate nach Diagnosestellung
RAICH u. CURET 1975 (111)	26. Woche	Cytosinarabinosid Thioguanin	komplette Remission
GOKAL et al. 1976 (52)	20. Woche	Cytosinarabinosid Daunorubicin Thioguanin	komplette Remission, Tod 1 Jahr nach Geburt
KRUEGER et al. 1976 (75)	26. Woche	Cyclophosphamid 6-Mercaptopurin Vincristin Cytosinarabinosid Methotrexat	Remission, aber nicht komplett. Weiterhin in ambulanter Behandlung
DURIE u. GILES 1977 (35)	30. Woche	Cytosinarabinosid Vincristin	komplette Remission
LILLEYMAN et al. 1977 (84)	10. Woche	Cytosinarabinosid Thioguanin Vincristin Daunorubicin	zunächst komplette Remission, Tod 10 Monate nach Diagnosestellung

IV. Auswirkung der mütterlichen Leukämie auf das Kind

1. Lebenschancen und Entwicklung des Kindes

Die Auswirkungen der Leukämie auf Entwicklung und Lebenschancen des Kindes hängen von
- der Form der Leukämie (akut oder chronisch)
- der Ausprägung der Erkrankung und
- dem Zeitpunkt ihres Auftretens in der Schwangerschaft ab.

Ganz allgemein kann festgestellt werden, daß die Chance des Kindes, lebensfähig und gesund geboren zu werden, erheblich verringert ist (ASK-UPMARK (4)). Bedingt durch die schwere gesundheitliche Beeinträchtigung der Mutter und das häufige Auftreten von Frühgeburten liegt der körperliche Entwicklungsgrad der Kinder (Gewicht, Größe) meist unter den Normwerten. In diesem Zusammenhang muß jedoch klar festgehalten werden, daß in der gesamten, zur Verfügung stehenden Literatur kein Fall beschrieben ist, wo durch die mütterliche Leukämie per se erkennbare Mißbildungen des Kindes hervorgerufen wurden (BARNES (7), LEE et al. (83)), HARRIS (59)).

a) Akute Leukämie

Tritt die Erkrankung in einem frühen Stadium der Gravidität auf, sind die Aussichten auf ein lebensfähiges Kind sehr gering - es sei denn, die Mutter erfährt eine spontane oder induzierte Remission (HARRIS (59)). Die Aussichten für das Kind sind deutlich besser, wenn die Erkrankung in späteren Schwangerschaftsmonaten auftritt. Die Mehrzahl der Kinder überlebt dann (BARNES (7), MOLONEY et al. (99)).
Aborte sind die Regel, wenn sich die Leukämie in der Frühschwangerschaft manifestiert.
Frühgeburten sind - auch wenn die Leukämie erst im späteren Schwangerschaftsverlauf auftritt - ebenfalls die Regel (BARNES (7), HARRIS (59), LILLEYMAN et al. (84), ALMKLOV und HATOFF (2), McGOLDRICK und LAPP (92)).

Zahlenangaben zu Mortalitätsrate und Überlebenschance des Kindes werden von mehreren Autoren gemacht:
HARRIS (60) errechnete 1953 nach Durchsicht von 42 Fällen akuter Leukämie eine Mortalitätsrate von 60%.
GALTON (48) und BARNES (7) sprechen ebenfalls von einem sehr hohen fetalen Verlust, der sicherlich über 50% liegt.
Auch LILLEYMAN et al. (84) geben dem Kind nur eine unter 50% liegende Chance, lebensfähig geboren zu werden, wenn sich die akute Leukämie in der ersten Schwangerschaftshälfte manifestiert.

Die Frage, ob die Fortschritte in der Medizin auch hier eine Verbesserung der kindlichen Überlebenschancen herbeigeführt haben, ist wegen der unterschiedlichen Gegebenheiten der einzelnen Studien nur schwer zu beantworten. ASK-UPMARK (4) hält die Überlebenschancen für gebessert, da sie seinen Berechnungen nach vor 1950 bei 50%, nach 1950 aber bei 66% lagen. YAHIA et al. (147) verglichen die Ergebnisse vor 1943 mit denen der Jahre zwischen 1943 und 1956 und sahen ein Absinken der Mortalität von 60% auf 39%. Sie führen diesen Umstand auf die verbesserten supportiven Maßnahmen, wie Antibiotika und Bluttransfusionen, zurück. HOOVER und SCHUMACHER (67) bestätigen diese Beobachtungen, konnten jedoch im darauffolgenden Jahrzehnt von 1956 bis 1966, als zusätzlich Corticoide und Zytostatika zum Einsatz kamen, keine weitere Verbesserung der kindlichen Situation verifizieren.

Tabelle 8: Kindliche Mortalität
(HOOVER und SCHUMACHER (67))

	vor 1943	1943 - 1956	1954 - 1964
am Leben	14	20	38
tot	20	12	21
gesamt	34	32	59

Die mütterliche Situation aber wurde den Beobachtungen dieser Autoren zufolge durch den Einsatz von Corticoiden und Zytostatika deutlich gebessert.

b) Chronische Leukämie

Bei den chronischen Formen ist die Abortrate nicht erhöht (FRIEDBERG und SCHLAGETTER (47), BARNES (7). Die Tendenz zur Frühgeburtlichkeit liegt aber auch hier sehr hoch (NOLAN et al. (107), HARRIS (59)).
Die fetale Sterblichkeit ist im Vergleich zu den akuten Leukämien deutlich niedriger. McGOLDRICK und LAPP (92) berichten 1943 eine Sterblichkeitsrate von 16%. Jedoch dürften solche frühen Arbeiten wegen der damaligen eingeschränkten diagnostischen Möglichkeiten nur eingeschränkten Aussagewert besitzen. Allerdings errechnete HARRIS (60) 10 Jahre später bei Durchsicht von 72 Fällen ebenfalls eine Mortalität von 16,4%, die statistischen Erhebungen von SHEEHY (122) ergaben 1958 eine Sterblichkeitsrate von 15,5%. SHEEHYs Auswertung von 89 Fällen ergab, daß es neben 15 therapeutischen Aborten zu 71 Geburten kam, wobei 60 lebensfähige Kinder zur Welt kamen, 5 Totgeburten auftraten und 6 Kinder aufgrund ihrer Unreife verstarben. ASK-UPMARK (4) sah einen Rückgang der kindlichen Mortalität von 36% vor 1950 auf 25% nach 1950. Nach Ansicht von BARNES (7) gehen auch bei Vorliegen einer chronischen Leukämie immer noch etwa 30% der Kinder durch Totgeburt und Unreife verloren.

Interessant ist die Feststellung von ASK-UPMARK (4), daß bei den chronischen Formen der mütterlichen Erkrankung sich die Geschlechtsverteilung der Kinder die Waage hält, während bei den akuten Formen das weibliche Geschlecht überwiegt. Ob dies durch die größere Widerstandskraft der Mädchen bedingt ist, bleibt offen.

Die Frage, ob die kindlichen Chancen durch die im letzten Jahrzehnt entwickelte zytostatische Kombinationstherapie weiter zu verbessern sind, muß wegen der derzeit noch zu geringen Erfahrungen offen bleiben.

2. Vererbung bzw. Übertragbarkeit

In der Weltliteratur werden mehrere Fälle von kongenitaler Leukämie beschrieben, allein WINTROBE (146) sammelte 21 derartige Fälle. In keinem Fall dieser angeborenen Leukämien jedoch war die Mutter von einer leukämischen Erkrankung betroffen.

Die Frage nach der Vererbbarkeit bzw. Übertragbarkeit der Leukämie ist eng mit der derzeit noch nicht ausreichend geklärten Ätiologie der leukämischen Erkrankung verknüpft. Bei der gegebenen Thematik dieser Arbeit interessieren vor allen Dingen die Auslösung einer Leukämie beim Kind durch einen genetischen Faktor sowie die Übertragung auf das Kind durch Viren bzw. direkten Übertritt leukämischer Zellen.

Auf das Vorliegen eines genetischen Faktors weisen Untersuchungen in der Sippen- und Zwillingsforschung hin (VIDEBAEK (136)). Es ist jedoch sehr wahrscheinlich, daß es sich hierbei nicht um einen einfachen rezessiven oder dominanten Erbgang, sondern vielmehr um ein multifaktorielles Erbgeschehen handelt.

Das Konzept einer viralen Genese der Leukämie konnte durch geglückte Übertragung im Tierexperiment erhärtet werden. ELLERMANN und BANG (37), ROUS (120) und COTTRAL et al. (24) gelang dieser Nachweis am Huhn. Die von GROSS (55) durchgeführten Experimente an Mäusen des AK-Stammes erbrachten, daß die lymphatische Leukämie durch zellfreie Extrakte befallener Organe von Generation zu Generation übertragen werden konnte, wenn diese Extrakte den Mäuse-Säuglingen eingeimpft wurden. Zur Manifestation der Erkrankung kam es allerdings erst im späteren Leben. Diese Ergebnisse lassen den Schluß zu, daß bei Mäusen eine echte kongenitale Übertragung der Leukämie möglich ist. Allerdings gelang anderen Untersuchern (z.B. BURCHENAL (21)) dies im Mäuseversuch nicht.

Es liegt auf der Hand, daß parallele Experimente zur Klärung dieser Fragestellung beim Menschen nicht durchführbar sind. Wohl existieren Übertragungsstudien von THIERSCH (130), LANMAN et al. (79) und BIERMAN et al. (11), die einem Kollektiv von 200 Patienten das Blut leukämiekranker Spender transfundierten. In

keinem Fall jedoch konnte der Beweis einer Übertragbarkeit der Leukämie durch ein bestimmtes Agens (z.B. Virus) erbracht werden. Keiner der Blut-Empfänger erkrankte an Leukämie.

Nicht zuletzt muß auch eine mögliche Erkrankung des Kindes durch Übertritt der malignen Zellen auf das Kind diskutiert werden. Diese Frage stellt sich nicht nur bei Vorliegen einer Leukämie, sondern auch bei allen anderen malignen Erkrankungen der Mutter während einer Schwangerschaft.
Im allgemeinen wird angenommen, daß die Plazenta-Barriere und die immunologische Abwehr des Feten Übertritt und Ansiedelung der malignen Zellen der Mutter verhindern. Allerdings darf nicht vorausgesetzt werden, daß die Plazentaschranke absolut undurchlässig ist. ROTHMAN et al. (119) fanden bei Durchsicht der einschlägigen Literatur insgesamt nur 35 Fallberichte, in denen bei Vorliegen einer malignen mütterlichen Erkrankung der Nachweis entarteter Zellen in Plazenta oder Fet erbracht werden konnte. Bei 26 dieser Studien wurden histologische Untersuchungen der Plazenta vorgenommen, die in allen diesen Fällen das Vorhandensein von Tumorzellen in den intervillösen Räumen der Plazenta erbrachten. Nur in 2 Fällen wurden die Tumorzellen auch in den villösen Kapillaren gefunden. Insgesamt sind aus der Literatur 6 Fälle bekannt, in denen es zur Invasion mütterlicher Tumorzellen in die Villi der Plazenta, also zum Überschreiten der Plazentaschranke, kam. 5 dieser Kinder zeigten jedoch keinerlei klinische Erkrankungszeichen. Nur 1 Kind erkrankte an demselben Malignom wie die Mutter (Malignes Melanom) und verstarb daran (HOLLAND (66)). Die übrigen 5 Fälle weisen darauf hin, daß auch bei Überschreiten der Plazentaschranke durch die malignen Zellen keine Erkrankung des Kindes erfolgen muß.

Speziell im Hinblick auf die Leukämie sind diesbezüglich nur sehr wenige Untersuchungen bekannt. DESAI und CREGER (30) konnten nachweisen, daß Leukozyten und Thrombozyten der Mutter in den kindlichen Kreislauf übertreten können. Diese Autoren betonen aber, daß über das weitere Schicksal dieser Zellen im kindlichen Organismus völlige Unklarheit herrscht.
RIGBY et al. (117) konnten bei einem Fall an mütterlicher akuter

Leukämie aufzeigen, daß auch entartete Leukozyten auf den Feten übertreten können.

In der gesamten Literatur sind jedoch nur 2 Fälle beschrieben, in denen das Kind einer leukämiekranken Frau dieselbe Erkrankung aufwies (BERNARD et al. (10), CRAMBLETT et al. (26)). In beiden Fällen handelte es sich um akute Leukämie-Formen.
CRAMBLETT et al. (26) stellten bei dem Kind einer an akuter lymphatischer Leukämie erkrankten Mutter im Alter von 9 Monaten ebenfalls eine akute lymphatische Leukämie fest. Die nach der Geburt durchgeführten Blut-Untersuchungen sowie die Entwicklung des Kindes waren bis zu diesem Zeitpunkt normal gewesen. Nach Meinung dieser Autoren schließt das sehr seltene Auftreten einer akuten lymphatischen Leukämie im gebärfähigen Alter zusammen mit dem ebenfalls nur sporadischen Vorkommen dieser Erkrankung bei Kindern unter 1 Jahr mit großer Wahrscheinlichkeit ein rein zufälliges Zusammentreffen aus. Den naheliegenden Schluß, daß ein übertragbares Agens die Erkrankung des Kindes herbeigeführt hat, sehen die Autoren durch Parallelen zu anderen übertragbaren Virus-Erkrankungen (Cytomegalie, Toxoplasmose) bestätigt. Schwere und Manifestationszeitpunkt dieser Erkrankungen werden ebenfalls vom Infektionszeitpunkt der Mutter im Verlauf der Schwangerschaft bestimmt. Das freie Intervall bis zur manifesten klinischen Erkrankung spricht nach CRAMBLETT et al. (26) nicht gegen die Annahme einer eventuellen viralen Übertragung der leukämischen Erkrankung.

Die Tatsache, daß mit Ausnahme der Fälle von BERNARD et al. (10) und CRAMBLETT et al. (26) keines der anderen Kinder bei Geburt eine Leukämie aufwies, darf nicht zu voreiligen Schlüssen führen. Es sind dringend Langzeitbeobachtungen der Kinder leukämiekranker Mütter zu fordern, da die Möglichkeit besteht, daß bei diesen Kindern - durch genetische oder immunologische Faktoren - eine gewisse Disposition vorliegt, die erst im späteren Leben die Erkrankung an Leukämie zur Folge haben kann.
Auch eine fetale leukämische Erkrankung in utero ist nicht vollends von der Hand zu weisen, da in zahlreichen Fällen, die mit Abort oder Totgeburt endeten, keine speziellen hämatologischen Untersuchungen der Frucht vorgenommen wurden.

3. Kindliche Folgen einer spezifisch antileukämischen Therapie

Eine der schwierigsten Entscheidungen der betroffenen Eltern und behandelnden Ärzte bei Auftreten einer malignen Erkrankung in der Schwangerschaft besteht wohl darin, ob eine für die Mutter erfolgversprechende Chemo- oder Strahlentherapie eingesetzt werden soll oder nicht. Eine Schwangerschaft schränkt auf jeden Fall die Grenzen der Therapie ein.
Das Hauptargument gegen eine Behandlung der Leukämie in der Schwangerschaft mit Zytostatika und ionisierenden Strahlen besteht darin, daß diese Behandlungsmethoden insbesondere proliferierendes Gewebe stark schädigen und deshalb eine potentielle Gefahr für den Feten darstellen. Erschwerend kommt hinzu, daß die meisten derzeit bekannten Zytostatika die Plazentaschranke überqueren.
Die Auswirkungen der Chemotherapie auf Schwangerschaft und Nachkommen sind im Tierexperiment umfassend untersucht worden. Diese tierexperimentellen Studien ergaben, daß nahezu alle Zytostatika eine erhebliche Toxizität für den Feten besitzen, sofern sie in den ersten zwei Dritteln der Schwangerschaft verabreicht werden. Es muß an dieser Stelle jedoch deutlich zum Ausdruck gebracht werden, daß zwischen Tierstudien und den Erfahrungen am Menschen große Unterschiede bestehen können (REYES und PEREZ (114), SOKAL und LESSMAN (127)).

Im Folgenden werden anhand einer Literatur-Zusammenfassung die gebräuchlichsten Zytostatika in der Leukämie-Behandlung im Hinblick auf ihre Auswirkungen auf das Kind charakterisiert.

a) Antimetabolite

Aminopterin:

Aminopterin wurde in den meisten Fällen, in denen es in der Schwangerschaft zur Anwendung kam, als Abortivum eingesetzt, da es bekanntlich einen stark toxischen Effekt auf die Chorionzellen bewirkt.
Von den 52 beschriebenen Fällen, in denen dieses Zytostatikum im 1. Trimenon einer Gravidität verabreicht wurde, handelte es sich in 27 Fällen um die Kombination Leukämie und Schwangerschaft (STUTZ-

MAN und SOKAL (129). Fast immer kam es zur Schädigung der Frucht, erkenntlich an einer sehr hohen Abort- und Mißbildungsrate. Bei den von NICHOLSON (104) gesammelten Fällen (n=52) kam es zu 34 Aborten. Dieser Autor lehnt deshalb die Anwendung von Aminopterin in der Schwangerschaft strikt ab. Von den 12 von THIERSCH (130) beschriebenen Fällen, in denen der Zustand des Feten mitgeteilt wird, waren 10 der Nachkommen mit Mißbildungen - vor allem des ZNS - behaftet. Nur 2 dieser Feten schienen makroskopisch ungeschädigt. Einige der abortierten Feten wiesen zusätzlich Anomalien der Hämatopoese und Nekrosen von Leber, Nebenniere und Darmepithel auf. Bei weiteren 12 Fällen, in denen Aminopterin im 1. Trimenon verabreicht wurde, beobachtete THIERSCH (132) Hydrocephalie, Anencephalie, Meningoencephalocelen, Kiefer- und Gaumenspalten sowie hämatologische Störungen.
MELTZER (94) stellte bei seinem Fall ebenfalls Mißbildungen des Schädels und zusätzlich einen Klumpfuß fest, WARKANY et al. (140) berichten von einem ausgetragenen Kind mit multiplen Skelettmißbildungen, Mißbildungen von Augen und Mund, Gaumenspalte und Unreife von Ovarien, Nebenniere und Kleinhirnrinde.
Die Anwendung von Aminopterin nach dem 1. Trimenon scheint ein geringeres Mißbildungs-Risiko zu beinhalten. In 3 Fällen, in denen Aminopterin zum Teil in Kombination mit weiteren Zytostatika (Colchizin, 6-Mercaptopurin, Busulphan) verabreicht wurde, traten keine Mißbildungen der Frucht auf (ROTHBERG et al. (118), BILSKI-PASQUIER et al. (13), RAICHS (112)). Allerdings kam es in einem Fall zur Frühgeburt in der 26. Schwangerschaftswoche; das Kind verstarb.

Methotrexat:

Während die Anwendung von Aminopterin in der Krebstherapie heute nicht mehr gebräuchlich ist, findet Methotrexat noch weltweiten Gebrauch.
STUTZMAN und SOKAL (129) sammelten 6 Fälle, in denen dieses Medikament während der Schwangerschaft zur Anwendung kam (HILL und LOEB (65), FREEDMAN et al. (45), FRENKEL und MEYERS (46)). Es wurden dabei weder Aborte noch Mißbildungen beobachtet, obwohl in 3 Fällen bereits im ersten Drittel der Schwangerschaft mit Methotrexat therapiert wurde (FRENKEL und MEYERS (46)).

In den folgenden Jahren sind jedoch 2 Fälle bekannt geworden, in denen dieses Zytostatikum Fruchtschäden verursachte: POWELL und EKERT (110) sahen nach Verabreichung von Methotrexat in der Frühschwangerschaft Schädel-Mißbildungen (Spitzkopf), MILUNSKY et al. (97) konnten nach mißbräuchlicher Anwendung zum kriminellen Abort neben Schädelmißbildungen (Fehlen des os frontale, der Lambdoidnaht und der Koronarnaht) auch Anomalien des Gesichtsschädels, der Rippen und der Zehen feststellen.

6-Mercaptopurin:

Die wohl größte klinische Erfahrung in der Krebstherapie schwangerer Frauen hat man derzeit mit 6-Mercaptopurin, einem Purinantagonisten, der vor allem bei der Behandlung akuter Leukämien zum Einsatz kommt. NICHOLSON (104) konnte 48 Schwangerschaften eruieren, in denen Mercaptopurin in 8 Fällen nur während des 1. Trimenons, in 12 Fällen während des 1. Trimenons und später und in 28 Fällen nach dem 1. Trimenon verabreicht wurde. STUTZMAN und SOKAL (129) sammelten 21 Fälle von akuter Leukämie und Mercaptopurin-Behandlung, wobei 6 Patientinnen bereits im 1. Trimenon therapiert wurden. Wohl kam es zum Auftreten von Aborten und Frühgeburten, Mißbildungen wurden jedoch nie beobachtet.
Der Vollständigkeit halber muß erwähnt werden, daß unter den von NICHOLSON (104) berichteten Fällen mit Mercaptopurin-Therapie im ersten Drittel der Schwangerschaft eines der Kinder Mißbildungen aufwies. Bei dieser Schwangerschaft waren jedoch auch Strahlentherapie und andere Zytostatika zur Anwendung gekommen, sodaß eine Auslösung der Anomalien durch Mercaptopurin alleine angezweifelt werden muß. Auch McCONNELL und BHOOLA (91) berichten über das Auftreten einer hämatologischen Erkrankung des Neugeborenen (mikroangiopathische hämolytische Anämie) nach Mercaptopurin-Gabe während der Konzeption. Die Autoren weisen aber darauf hin, daß ein Zusammenhang mit der erfolgten Zytostatika-Therapie nicht als gesichert angesehen werden darf.

Obwohl THIERSCH (132) im Tierexperiment beweisen konnte, daß die Implantationsphase den gefährlichsten Zeitpunkt für eine teratogene Wirkung von Mercaptopurin darstellt, kommen McCONNELL und BHOOLA (91) zu einem anderen Ergebnis beim Menschen: In 5 Fällen,

in denen die Mutter bereits zum Zeitpunkt der Konzeption mit Mercaptopurin behandelt wurde, zeigte keines der Kinder Mißbildungen (Tabelle 9).

Ein weiterer Fall wird von WEGELIUS (141) beschrieben: Unter jahrelanger Dauertherapie mit Mercaptopurin war es bei ihrer Patientin zur Schwangerschaft gekommen, die in der komplikationslosen Geburt eines normalen Kindes endete.

Tabelle 9: Fälle, in denen die Mutter zum Zeitpunkt der Konzeption unter Zytostatika-Behandlung stand (nach McCONNELL und BHOOLA (91))

Autoren	Typ der Leukämie	Behandlungszeitraum	Medikamente	Schicksal d. Kindes	Schicksal d. Mutter
MERSKEY und RIGAL, 1956	ALL	von Konzeption bis 7. SS-Monat	Mercaptopurin Steroide	Frühgeburt, stirbt nach 2 Tagen	stirbt 2 Monate nach Entbindung
PAREKH et al., 1959	AGL	von Konzeption bis zur Entbindung	Mercaptopurin ACTH	Totgeburt im 7. Monat	stirbt während der Entbindung
ROTHBERG et al., 1959	AGL	von Konzeption bis 4. SS-Monat	Mercaptopurin Cortison Demecolcin Aminopterin	Frühgeburt, stirbt nach 12 Std.	stirbt 5 Tage nach Entbindung
FRENKEL und MYERS, 1960	Stamm-zellen-L.	von Konzeption bis zur Entbindung	Mercaptopurin	lebt, gutes Befinden	zur Zeit der Veröffentlichung in voller Remission
McCONNELL und BHOOLA, 1973	AGL	7 Monate vor Konzeption bis zur Entbindung	Mercaptopurin Steroide	lebt	stirbt 16 Tage nach Entbindung

Cytosin-Arabinosid:

Hierbei handelt es sich um ein erst später in die Therapie der akuten Leukämie eingeführtes Zytostatikum, das den Berichten der letzten Jahre zufolge fast ausschließlich in Kombination mit anderen Chemotherapeutika angewandt wird. Alle bisherigen Berichte enthalten keine Hinweise auf eine mögliche Fruchtschädigung, wenn Cytosinarabinosid nach dem 2. Schwangerschaftsdrittel verabreicht wird (RAICH und CURET (111), PAWLIGER et al. (109), DURIE und GILES (35)). Allerdings muß hier der Fallbericht von MAURER et al. (89) angeführt werden: Unter einer Kombinationsbehandlung mit Cytosinarabinosid und Thioguanin kam es bei ihrer Patientin zu 2 Schwangerschaften, die wegen der Angst vor Mißbildungen durch Interruptio beendet wurden. Beide Feten waren ohne sichtbare Mißbildungen. Die Untersuchung des Choriongewebes jedoch erbrachte bei einem der Feten das Vorliegen einer Chromosomen-Anomalie (C-Trisomie), während die Chromosomen des anderen unauffällig waren. Obwohl kein kausaler Zusammenhang mit der erfolgten Cytosinarabinosid-Therapie bewiesen werden konnte, warnen diese Autoren trotzdem zur Vorsicht. Eine eventuelle Dosisabhängigkeit der teratogenen Wirkung von Zytostatika wird darüberhinaus zur Diskussion gestellt, da bei der zweiten Schwangerschaft (Fet mit normalen Chromosomen) sehr viel geringere Mengen an Zytostatika verabreicht worden waren.

b) Alkylierende Substanzen

Busulphan:

Busulphan ist das Mittel der Wahl bei chronisch myeloischer Leukämie. In allen veröffentlichten Fällen, in denen Busulphan als ausschließliche, alleinige Therapie zum Einsatz kam, wurden keinerlei Mißbildungen der Frucht beobachtet. Allerdings weisen BOROS und REYNOLDS (20) anhand eigener Erfahrungen und der Berichte anderer Autoren darauf hin, daß die Gabe von Busulphan im letzten Drittel der Schwangerschaft ein retardiertes Wachstum des Kindes zur Folge haben kann.
Es muß hervorgehoben werden, daß die Busulphan-Therapie in der Mehrzahl der berichteten Fälle bereits zum Zeitpunkt der Konzeption bzw. im 1. Trimenon der Schwangerschaft zur Anwendung kam

(DENNIS und STEIN (29), DUGDALE und FORT (34), EARLL und MAY (36), IZUMI und HONOLULU (71), LEE et al. (80), NEU (130), NOLAN et al. (107), REYES und PEREZ (114), SHERMAN und LOCKE (123), SOKAL und LESSMAN (127), WHITE (143)) und nur in einzelnen Fällen nach dem ersten Schwangerschaftsdrittel erfolgte (SHERMAN und LOCKE (123), BIERMAN et al. (11), NICHOLSON (105)). Auch in Kombination mit Strahlentherapie und 6-Mercaptopurin konnten LEE et al. (80) keine negativen Folgen für das Kind beobachten.
Es sind jedoch 2 Fälle in der Literatur beschrieben, die mit Mißbildungen des Kindes einhergingen, wobei allerdings die Busulphan-Therapie in Kombination mit weiteren potentiell schädigenden Agentien erfolgte: DIAMOND et al. (31) sahen schwere, multiple Mißbildungen des Kindes bei zusätzlicher Mercaptopurin-Gabe und Strahlentherapie, REZENDE et al. (115) berichten vom Abgang eines mißgebildeten Feten bei zusätzlicher Röntgenbestrahlung zum Zeitpunkt der Konzeption. In beiden Fällen ist schwer zu entscheiden, ob Busulphan allein als schädigende Noxe zu betrachten ist. Möglicherweise ist die Toxizität einer Kombinationsbehandlung mit mehreren Mitteln größer als die Toxizität des einzelnen. Hierzu stellen SOKAL und LESSMANN (127) folgende, allgemein geltende Vermutung an: Möglicherweise kann sich der Fet an jedes dieser Zytostatika individuell adaptieren, erfährt dabei aber eine solche Umstellung seiner metabolischen Reaktionen, daß er auf ein zusätzliches Medikament nun sehr viel empfindlicher reagiert. Einige Autoren empfehlen deshalb als allgemein gültige Richtlinie, eine zytostatische Therapie bei Leukämie in der Schwangerschaft auf ein Mittel zu beschränken (NOLAN et al. (107), SOKAL und LESSMANN (127), ROVINSKY und GUTTMACHER (121)).

Cyclophosphamid:

Cyclophosphamid besitzt einen erwiesen guten Effekt bei akuter lymphatischer Leukämie (WHITECAR et al. (144).
Die Anwendung von Cyclophosphamid in Kombination mit 3 weiteren Zytostatika wird von KRUEGER et al. (75) beschrieben. Sie setzten diese Therapie in einem Fall akuter lymphatischer Leukämie im 2. Drittel der Schwangerschaft ein und sahen keine Mißbildungen des Kindes. Auch im Fall von LACHER (78) kam es zur Geburt eines normalen Kindes nach Gabe von Cyclophosphamid im 2. Trimenon. Dagegen

beobachteten GREENBERG und TANAKA (53) nach Cyclophosphamid-Therapie im 1. Trimenon multiple kleine Anomalien der Zehen und Finger des Kindes, auch TOLEDO et al. (134) berichten von kindlichen Mißbildungen (Fehlen der Zehen, single coronary artery) nach Gabe im ersten Drittel. Es muß jedoch berücksichtigt werden, daß in diesen beiden Fällen auch eine Strahlentherapie durchgeführt wurde.
Ein weiterer Aspekt wird von BACON und KERNAHAN (6) angesprochen. Obwohl eine Zytostatika-Therapie bekanntlich häufig zu ovariellen Störungen und Amenorrhoe führt, berichten sie von einer Patientin, die nach jahrelanger Dauertherapie einer akuten lymphatischen Leukämie mit Cyclophosphamid gravide wurde, einen unauffälligen Schwangerschaftsverlauf hatte und ein gesundes Kind zur Welt brachte.

Triäthylenmelamin:

Eine Therapie mit diesem Zytostatikum während einer Gravidität wird nur sehr vereinzelt berichtet. BIERMAN et al. (11) beschreiben 3 Fälle, in denen keinerlei Mißbildungen auftraten.

c) Weitere Mitosehemmstoffe:

Colchizin:

NICHOLSON (104) berichtet über 16 Schwangerschaften, bei denen dieses Mittel zur Anwendung kam. In 12 dieser Schwangerschaften wurde es bereits im 1. Trimenon verabreicht. Es resultierten 14 gesunde, lebende Kinder. ZWETSCHKE und NEUWIRTOVA (148) sowie LESSMAN und SOKAL (82) behandelten in 2 Fällen einer chronischen myeloischen Leukämie von Beginn bis Ende der Schwangerschaft mit Colchizin. In keinem Fall, auch nicht bei Gabe im ersten Trimenon oder zum Zeitpunkt der Konzeption, wurden größere Mißbildungen gesehen. Nur eines dieser Kinder wies eine Doppelung der Nierenarterie auf.

Urethane:

NICHOLSON (104) berichtet von 8 Schwangerschaften, in deren Verlauf - in 3 Fällen auch im 1. Trimenon - eine Urethane-Behandlung

vorgenommen wurde. Anomalien wurden nicht registriert.

Vinca-Alkaloide:

Vinca-Alkaloide haben ihren bevorzugten Platz in der Behandlung akuter Leukämien und werden meist in Kombination mit weiteren Mitteln verabreicht. Es ist derzeit noch nicht geklärt, ob diese Stoffgruppe transplazentar geht.
NICHOLSON (104) konnte insgesamt 4 Fälle eruieren. Auch nach Verabreichung im 1. Trimenon traten keine Mißbildungen der Nachkommenschaft auf.

Die große Alternative zur Chemotherapie maligner Erkrankungen ist die Strahlen-Behandlung.

Die Röntgenbestrahlung der Milz hatte lange Zeit ihren festen Platz in der Therapie der chronischen myeloischen Leukämie und wurde auch bei Schwangeren in mehreren Fällen ohne erkennbare Schädigung des Kindes angewandt (DAMESHEK und GUNZ (28), LEE et al. (80)). So berichten LEE et al. (80) über 7 eigene Fälle aus der MAYO-Clinic, in denen eine Strahlentherapie während der Schwangerschaft bei chronisch myeloischer Leukämie durchgeführt wurde. Keines dieser Kinder wies eine Mißbildung auf. LEE et al. (80) sind der Meinung, daß der Einsatz von Strahlentherapie nach dem Stadium der Organogenese kaum ein Risiko für den Fet bedeutet. Gegensätzlicher Meinung sind GALTON (48), BARNES (7), DIAMOND et al. (31) und STEWART (128). BARNES (7) sieht in der Röntgenbestrahlung eine größere Gefahr für das Kind als in einer Zytostatika-Therapie. GALTON (48) teilt diese Ansicht und hält den Einsatz einer Strahlentherapie in der Schwangerschaft nur in den Fällen gerechtfertigt, in denen die Milzvergrößerung derartige Ausmaße annimmt, daß erhebliche subjektive Beschwerden ausgelöst werden. DIAMOND et al. (31) und STEWART (128) wiederum weisen auf die Gefahren einer "späten" carcinogenen Wirkung und die Möglichkeit einer Leukämie-Entstehung im späteren Leben bei diesen Kindern hin.

RICHARDS und SPIERS (116) befürworten den Einsatz von Strahlentherapie unmittelbar nach Diagnosestellung der leukämischen Erkrankung in der Schwangerschaft. Sie plädieren auch - wenn erforderlich - für den Einsatz in der Frühschwangerschaft, da ihrer Meinung nach nie abzusehen ist, wie sich eine chronisch myeloische Leukämie ohne Therapie entwickelt. Darüberhinaus spricht für den möglichst frühen Einsatz einer Strahlentherapie der Umstand, daß bei weiterem Fortschreiten der Schwangerschaft und der damit verbundenen Vergrößerung des Uterus eine optimale Abschirmung nicht mehr gewährleistet ist und das Kind dadurch vermehrt gefährdet wird.
RICHARDS und SPIERS (116) berichten über 2 eigene Fälle von chronisch myeloischer Leukämie in der Schwangerschaft, die sie mit einer initialen Strahlentherapie der Milz in der 12. bzw. 16.

Woche behandelten. Der Schwangerschaftsverlauf war beide Male unauffällig, beide Kinder kamen gesund und ohne Anomalien auf die Welt.

Nicht zuletzt muß noch eine Behandlungsform angeführt werden, die wohl die geringsten Risiken für das Kind bietet. Es handelt sich dabei um die relativ neuentwickelte Methode der Zellpherese, die insbesondere in den ersten Schwangerschaftswochen wegen ihrer Ungefährlichkeit große Vorzüge aufweist.
Als Nachteil muß angesehen werden, daß diese Behandlung nur in einigen wenigen Zentren durchgeführt werden kann.
Das Prinzip dieser Behandlungsform besteht in der Reduzierung hoher Leukozyten- und Thrombozytenzahlen im Blut mittels eines Zellseparators, der die Möglichkeit bietet, unreife Zellen bevorzugt zu eliminieren und reifere Zellen zu belassen.
CAPLAN et al. (22) beschreiben den Einsatz dieser therapeutischen Möglichkeit bei einer schwangeren Frau mit chronisch myeloischer Leukämie. Die Patientin wurde in der 10. Schwangerschaftswoche dieser Behandlung zugeführt, in einer Behandlungsperiode von 2 Wochen konnte durch 5 Zellpheresen eine signifikante Reduzierung der Leukozyten (40%) und Thrombozyten erreicht werden. Nach Überbrückung mit dieser Therapie war dann die Schwangerschaft soweit fortgeschritten, daß Busulphan und Strahlentherapie eingesetzt werden konnten.

Die Fallberichte der letzten Jahre zeigen, daß es vor allem beim Zusammentreffen einer akuten Leukämie mit einer Schwangerschaft zu einem besseren Ausgang für Mutter und Kind kommt als in den früheren Jahren. Die früher übliche Behandlung der akuten Leukämie mit 6-Mercaptopurin und Corticosteroiden führte nur selten zu einer Remission, reelle Chancen für das Kind bestanden nur bei Auftreten der akuten Leukämie in der Spätschwangerschaft.

Die allgemein schlechten Behandlungsergebnisse bei der akuten Leukämie des Erwachsenen haben zur Entwicklung neuer Zytostatika und deren Verwendung in bestimmten Kombinationen geführt. Das Ziel dieser Kombinationstherapie besteht darin, durch die Summation

der verschiedenen pharmakologischen Angriffspunkte der Einzelsubstanzen eine möglichst komplette Remission zu erzielen und durch die Reduzierung der Dosen jedes einzelnen Mittels eine Verminderung ihrer Toxizität zu erreichen sowie eine Verteilung der Nebenwirkungen auf verschiedene Organsysteme zu erhalten.
Mit diesen modernen Behandlungsregimes wurden signifikant bessere Ergebnisse in der Behandlung der akuten Leukämien erzielt (THOMPSON et al. (133)). In zunehmendem Maße wurde die zytostatische Kombinationstherapie auch in die Behandlung der akuten Leukämie während einer Gravidität aufgenommen, um durch eine vollständige Remission der mütterlichen Erkrankung ein Austragen des Kindes bis zur Lebensfähigkeit zu erreichen. In den bisher bekannten Fällen, in denen die moderne Kombinationstherapie zum Einsatz kam, wird mit einer fraglichen Ausnahme nie von einer Mißbildung des Kindes berichtet. Der Zustand der Mutter konnte in den meisten Fällen sogar soweit gebessert werden, daß der errechnete Geburtstermin erreicht wurde.

Die folgende Tabelle gibt einen Überblick über die derzeit veröffentlichten Fälle, in denen eine zytostatische Kombinationstherapie zum Einsatz kam:

Tabelle 10:

Autor, Jahr	Einsatz	Zytostatika-Kombination	Schicksal des Kindes
COOPLAND et al. 1969 (23)	16. Woche	Mercaptopurin Methotrexat Vincristin Prednison	Sectio zum Termin, keine Mißbildungen
PAWLIGER et al. 1971 (109)	25. Woche	Cytosinarabinosid Thioguanin Vincristin	Geburt zum Termin, gesund, niedriges Geburtsgewicht
MAURER et al. 1971 (89)	20. Woche	Cytosinarabinosid Thioguanin	Interruptio, C-Trisomie der Chorionzellen, Fet phänotypisch o.B.
AU-YONG et al. 1972	32. Woche	Cytosinarabinosid Thioguanin	Geburt zum Termin, Kind normal, gesund
RAICH u. CURET 1975 (111)	26. Woche	Cytosinarabinosid Thioguanin	Geburt zum Termin, Kind gesund, normalgewichtig
GOKAL et al. 1976 (52)	20. Woche	Cytosinarabinosid Daunorubicin Thioguanin	Geburt zum Termin, Kind gesund
KRUEGER et al. 1976 (75)	26. Woche	Cyclophosphamid 6-Mercaptopurin Vincristin Cytosinarabinosid Methotrexat (intrathekal)	Geburt zum Termin, Kind gesund
DURIE u. GILES 1977 (35)	30. Woche	Cytosinarabinosid Vincristin	Geburt zum Termin, Kind gesund, normalgewichtig
LILLEYMAN et al. 1977 (84)	10. Woche 16. Woche	Cytosinarabinosid Thioguanin zusätzlich: Vincristin Daunorubicin	Interruptio, Fet normal und zeitgerecht entwickelt

V. Fallbericht:

Bei der Patientin handelte es sich um eine 31jährige Drittpara, die am 15.12.1975 zum ersten Male zur ambulanten Schwangerschaftsüberwachung in unsere Klinik kam. Die gynäkologische Anamnese bot keine Besonderheiten; die erste Geburt (1971) war durch Vakuumextraktion, die zweite Geburt (1973) durch Sectio caesarea erfolgt. Der Wochenbett-Verlauf war bei beiden Geburten unauffällig gewesen. In der weiteren Vorgeschichte gab die Patientin eine durchgemachte Meningitis im Jahre 1971 und das Bestehen starker Kopfschmerzen seit diesem Zeitpunkt an.

Die körperliche Durchuntersuchung der 168 cm großen und 61,4kg schweren Gravida erbrachte keine Auffälligkeiten. Der Uterus war afl., mob. und entsprach in seiner Größe etwa der 10. Schwangerschaftswoche, die Portio war erhalten, der MM geschlossen, die kindlichen Herztöne o.B. Lediglich wegen einer bakteriologisch gesicherten Trichomonaden-Kolpitis mußte mit einer lokalen Behandlung begonnen werden.

Die bis zur 25. Schwangerschaftswoche regelmäßig durchgeführten Kontrolluntersuchungen waren unauffällig. Zu diesem Zeitpunkt aber wurde eine leichte Anämie festgestellt, die als übliche Schwangerschaftsanämie gedeutet und mit einem Eisen-Folsäure-Präparat behandelt wurde. Außerdem klagte die Pat. zu dieser Zeit über sehr starke Kopfschmerzen, die den Einsatz eines Analgetikums erforderlich machten.

Ab der 27. Schwangerschaftswoche kam es jedoch zu einer zunehmenden Verschlechterung des Allgemeinzustandes der Patientin. Es traten eine zunehmende Leistungsschwäche, Tachykardien bei geringster körperliche Belastung sowie Schweißausbrüche und Schwindel-Zustände auf. Das Blutbild zeigte eine Verschlechterung der bestehenden Anämie (Hb 9,4 g%), sodaß zunächst die Dosierung des Eisen-Präparates erhöht wurde. Ein rapides Absinken der Hb-Werte in den folgenden Tagen jedoch führte zur umgehenden Einweisung der Patientin in eine Interne Abteilung am 8.5.76 (30.SSW). Hier wurde neben der hochgradigen Anämie (Hb 3,9g%) eine erniedrigte Retikulozytenzahl und ein erhöhter Serum-Eisenspiegel laborchemisch festge-

stellt. Dieser Befund war nun nicht mehr als schwangerschaftsbedingte Anämie zu deuten, sprach aber auch gegen das Vorliegen von Blutverlusten als Ursache der Anämie. Das weiße Blutbild wies vermehrt Blasten, Promyelozyten sowie Myelozyten und eine starke Reduzierung der segmentkernigen Granulozyten auf, die Thrombozytenzahl betrug 100000. Eine umgehend vorgenommene Sternalpunktion brachte die Klärung des Krankheitsbildes : Im Sternalpunktat zeigte sich das typische Bild einer unreifzelligen, wahrscheinlich myeloblastären akuten Leukämie. Aufgrund der bestehenden Schwangerschaft und der noch nicht hochpathologischen Thrombozyten- (100000) und Granulozytenverminderung (absolute Granulozytenzahl 2500) verzichtete man auf eine spezifische antileukämische Therapie und beschränkte sich auf symptomatische Maßnahmen. Nach Anhebung des Hb auf 9g% mittels Gabe mehrerer Erythrozyten-Konzentrate wurde die Patientin zunächst wieder aus der stationären Behandlung entlassen und engmaschig ambulant kontrolliert. Außer dem Auftreten von Infiltratknötchen am Hals kam es in den nächsten 2 Wochen zu keiner Verschlechterung der hämatologischen Situation.
In der 34./35. Schwangerschaftswoche wurde die Patientin zur Vorbereitung und eventuellen Einleitung der Geburt erneut stationär aufgenommen, diesmal auf unsere geburtshilfliche Abteilung. Der hämatologische Status zu diesem Zeitpunkt sah folgendermaßen aus: Hb 8,2 g%, Thrombozytenzahl 56000, Leukozytenzahl 118000 (78% Blasten, 1% Stabkernige, 1% Segmentkernige, 10% Lymphozyten). In einer interdisziplinären Falldiskussion zwischen Gynäkologen, Hämatologen und Anästhesisten wurde bei Abwägung aller Risiken gegeneinander der Entschluß zu einer baldigen Beendigung der Schwangerschaft durch Sectio caesarea gefaßt.
Am 9.6.76 (35. SSW) wurde nach sorgfältiger Vorbereitung der Patientin mit Frischbluttransfusionen, Thrombozytenkonzentraten und Corticosteroiden eine Resectio caesarea isthmica transperitonealis mit anschließender Uterusexstirpation unter Belassung beider Adnexen durchgeführt. Es wurde ein lebensfrisches weibliches Kind (1 Min-Apgar 8,5 Min-Apgar 10) mit einem Geburtsgewicht von 1800 g und einer Länge von 44,5cm entwickelt, das außer den Zeichen der Frühgeburt (35. SSW) auch eine deutlich zurückgebliebene körperliche Entwicklung (small for date) aufwies. Der Verlauf der Schnittentbindung gestaltete sich komplikationslos, der intraope-

rative Blutverlust konnte durch Vollbluttransfusionen und zusätzlichen Gaben von Thrombozytenkonzentraten gut ausgeglichen werden. Da keine deutlich erhöhte Blutungsneigung vorhanden war, wurde zur Vermeidung von postoperativen Komplikationen bei der gebotenen baldigen chemotherapeutischen Behandlung zusätzlich auch eine Uterusexstirpation vorgenommen. Die histologische Aufarbeitung des Operationspräparates zeigte keine Infiltrate in Corpus uteri, der Plazenta und der Nabelschnur, jedoch eine Durchsetzung der Zervix-Wand mit meist perivasal angeordneten dichten Tumorzell-Infiltraten. Die intraoperativ entnommenen vergrößerten parametranen, inguinalen und paraaortalen Lymphknoten ließen eine Infiltration durch unreife blastenähnliche Zellen, dem Krankheitsbild einer unreifzelligen Leukose entsprechend, erkennen.

Im postoperativen Verlauf erholte sich die Patientin unter bilanzierter Infusionstherapie, Ausgleich des Elektrolythaushaltes, Immunglobulin- und Humanalbuminsubstitution sowie Digitalis-Gabe erfreulich rasch von dem vorausgegangenen Eingriff, stärkere Nachblutungen aus den liegenden Drainagen traten nicht auf. Rotes und weißes Blutbild zeigten relativ konstante Werte (Hb 10 g%, Leukozyten 80000), lediglich die Thrombozytenzahl lag niedrig zwischen 30000 und 35000. Vom dritten postoperativen Tag an jedoch gab die Patientin zunehmend Schmerzen im rechten Oberbauch an, die Leber war vergrößert, stark druckschmerzhaft, 4 QF unter dem Rippenbogen tastbar. Zusätzlich trat ein Infiltrat der Bauchwand, vom rechten unteren Abdomen bis zum Nabel reichend, auf. Damit einher gingen pathologische Leberenzym-Werte (GOT 56 mU/ml, GPT 65 mU/ml, alk. Phosphatase 900/ 1200 mU/ml, Gamma-GT 90 U/L), eine Bilirubinerhöhung auf 5,1/ 8,9 mg/100ml, ein successiver Hb-Abfall auf 7,7 g% sowie eine Thrombozytenzahl von 26000, später 16000. Es bestanden die deutlichen Zeichen einer hämorrhagischen Diathese, die Leukozytenzahl lag bei 66000 (80% Blasten).

Am 5. postoperativen Tag entwickelte die Patientin hohe, septische Temperaturen (über 39°C), sodaß eine Abdeckung mit Breitbandantibiotika (zunächst Refobacin, später auch Microcillin) erfolgte und erneut Transfusionen von Frischblut und Thrombozytenkonzentraten gegeben wurden. Bei weiterer Verschlechterung des Zustandes der Patientin wurde wegen des Verdachts auf ein infiziertes subfasciales Bauchdeckenhämatom am Abend des 15.6. (6. postop. Tag)

eine Relaparotomie vorgenommen. Es zeigte sich im Gebiet des rechten Wundwinkels ein subfascial gelegener, ca. doppelfünfmarkstückgroßer Bereich, aus dem sich rahmiger, übelriechender Eiter entleerte. Die Revision des Cavum Retzii erbrachte keine Infektionszeichen. Im Abstrich wurde bakteriologisch Staphylokokkus aureus, empfindlich auf die bereits eingesetzten Antibiotika, nachgewiesen.
Dieser Zweiteingriff wurde von der Patientin zunächst gut überstanden. Am Morgen des nächsten Tages jedoch kam sie in ein akutes Lungenödem, das nur für kurze Zeit durch Gabe von Sauerstoff, Diuretika, Corticoiden und Morphiaten sowie Kaliumsubstitution gebessert werden konnte. Nach etwa 1 Stunde trat eine erneute foudroyante Verschlechterung mit zunehmender Luftnot, Sistieren der Harnausscheidung und erheblicher Tachykardie auf. Trotz Einsatzes von hohen Diuretika-Dosen kam die Nierenfunktion nicht mehr in Gang, die Kreislaufsituation verschlechterte sich zusehends. Unter maximaler Sedierung verstarb die Patientin noch am Abend desselben Tages.

Diskussion

Unter Berücksichtigung der uns vorliegenden Literatur sei zu unserer Fallbeobachtung folgendes ergänzt:
Da die Schwangere an einer akuten unreifzelligen Leukose erkrankt war, waren ihre Überlebenschancen von vorneherein extrem gering. Das rapide Absinken des Hb-Wertes weist in diesem Fall auf eine schwere Ausprägungsform der Leukämie hin. Da eine therapeutische Interruptio des fortgeschrittenen Schwangerschaftsstudiums wegen nicht mehr infrage kam, der Zeitpunkt für eine Beendigung der Schwangerschaft mit einem lebensfähigen Kind günstig nahe lag und außerdem das Krankheitsbild unter symptomatisch unterstützenden Maßnahmen zunächst stationär blieb, war der Verzicht auf eine spezifische antileukämische Therapie bis zur Geburt des Kindes gerechtfertigt. Angesichts der Schwere des Krankheitsbildes nat sich die Indikation zum Beginn einer sofortigen zytostatischen Therapie im Hinblick auf die mit Sicherheit in Kauf zu nehmende Verschlechterung der kindlichen intrauterinen Situation nicht gestellt.
Da eine Schnittentbindung vorausgegangen war, hätte der Versuch einer vaginalen Entbindung erhebliche Risiken im Sinne der Uterusruptur im Bereich der alten Uterusnaht beinhaltet. Tatsächlich wurde ja auch anläßlich der durchgeführten Schnittentbindung eine papierdünnausgezogene Narbenbildung der alten Naht gesehen. Der infauste Verlauf der Erkrankung hätte dem Geburtshelfer es keinesfalls erlaubt, das spontane Ingangkommen einer Wehentätigkeit abzuwarten. Da die terminierte Entbindung der einzig gangbare Weg zur Geburt eines gesunden Kindes darstellte, ergab sich hiermit zwangsläufig die Indikation zu einer erneuten Schnittentbindung. Alles deutet darauf hin, daß die mit der Leukämie einhergehende Infektionsabwehrschwäche zu der aufgetretenen Wundheilungsstörung und der Infektion an der Schnittwunde geführt hat, was letztlich zur rapiden Verschlechterung des Gesundheitszustandes der Patientin postoperativ beitrug. Das klinische Bild, unter dem die Patientin verstarb, steht im Einklang mit dem Erscheinungsbild eines septischen Schocks mit toxischem Nieren- und Herzkreislaufversagen.

C) Zusammenfassung

Das Auftreten einer malignen Erkrankung in der Schwangerschaft stellt die behandelnden Ärzte vor immens schwierige medizinische und menschliche Entscheidungen.

Auch wenn das Zusammentreffen einer Leukämie mit einer Gravidität ein sehr seltenes Vorkommen ist, sollte diese Diagnose mitunter auch in Erwägung gezogen und abgeklärt werden. Insbesondere bei dieser malignen Erkrankung treten mehrere Symptome auf, die unspezifischen Beschwerden der Schwangerschaft per se ähneln und somit die Diagnosestellung verzögern können (LEE et al. (80)).

Als Behandlungsgrundsatz kann gelten, daß die Mutter mit allen Mitteln am Leben gehalten werden soll, das Kind aber nicht geschädigt werden darf. Letztlich wird jeder Fall individuell gehandhabt werden müssen, da generelle, starre Regeln bei einer derart außergewöhnlichen Konstellation fehl am Platze sind.

Bei Vorliegen einer chronischen Form der Leukämie wird es desöfteren möglich sein, eingreifende therapeutische Maßnahmen solange hinauszuschieben, bis keine große Gefährdung des Kindes mehr besteht. Dies wird durch die vielen Möglichkeiten der heutigen unterstützenden Therapie eher ermöglicht als in früheren Jahren. Moderne Therapieformen wie z.B. die Zellpherese (CAPLAN et al. (22)) ermöglichen die Überbrückung der ersten Schwangerschaftswochen ohne eingreifende Behandlungsmaßnahmen.

Im Falle des Auftretens einer sehr viel progressiveren akuten Leukämieform wird derzeit der Standpunkt vertreten, daß die Schwangere umgehend zur Remission gebracht werden soll. NICHOLSON (105) bringt deutlich zum Ausdruck, daß eine an akuter Leukämie erkrankte gravide Frau so behandelt werden soll, als sei sie nicht schwanger.

Der Einsatz einer aggressiven Therapie im 1. Drittel der Schwangerschaft hat ein beträchtliches Risiko im Hinblick auf kindli-

che Mißbildungen. Deren Auftreten wird von NICHOLSON (104) auf 10% geschätzt.
Sollte eine zytostatische Therapie oder Strahlentherapie im 1. Trimenon nicht zu umgehen sein, ist die Vornahme einer Interruptio nach erfolgter Remission zu erwägen (RAICH und CURET (111), GOKAL et al. (52), DURIE und GILES (35)).
Kommt die aggressive Therapie erst im 2. oder 3. Trimenon zur Anwendung und kann der Krankheitsprozess der Mutter dadurch gestoppt werden, besteht eine gute Chance für eine normale kindliche Entwicklung (NICHOLSON (104)). Trotzdem sollten auch in diesen Fällen die Eltern auf die bestehenden Risiken klar und unmißverständlich hingewiesen werden (DURIE und GILES (35)).

Die Entscheidung über einen Schwangerschaftsabbruch muß auf moralischer und medizinisch-sozialer Ebene gefällt werden (GOKAL et al. (52)). LILLEYMAN et al. (84) weisen darauf hin, daß bei nur noch geringer Verbeserung der therapeutischen Möglichkeiten in Zukunft nahezu alle betroffenen Schwangerschaften bis zum Geburtstermin aufrechterhalten werden können. Gelingt es aber nicht, die weitere Überlebenszeit dieser Mütter drastisch zu verlängern, werden diese Kinder von klein an ohne Mutter aufwachsen müssen. LILLEYMAN et al. (84) befürworten deshalb in einer solchen Situation den Schwangerschaftsabbruch aus humanitären und sozialen Gründen, wenn die Eltern voll aufgeklärt sind und dies wünschen.

Gegen die weitverbreitete Meinung, daß aggressive therapeutische Maßnahmen im 2. und 3. Drittel der Schwangerschaft für das Kind relativ ungefährlich sind, wendet sich DOBBING (33). Ausgehend von den Erfahrungen der Atombomben-Nachwirkungen in Japan und entsprechenden Tierversuchen befürchtet er, daß es bei Anwendung einer aggressiven antileukämischen Therapie im 2. Trimenon zu irreversiblen cerebralen Schäden kommen kann, da in dieser Periode wahrscheinlich die Teilung der Neuroblasten zu ihrer endgültigen Anzahl stattfindet.

Die Entscheidung über das weitere Vorgehen während einer Schwangerschaft wird durch mehrere Möglichkeit der Überwachung und Erkennung möglicher kindlicher Schädigungen erleichtert. So schla-

gen GOKAL et al. (52) vor, kindliche Haare oder Zellen durch Amniozentese zu gewinnen, um chromosomale Schäden in utero verifizieren zu können. DURIE und GILES (35) plädieren für die Überwachung des Wachstums und der Entwicklung des Kindes durch Amniozentese und serienmäßige Östriolbestimmungen und Ultraschall-Untersuchungen.

Um weitere, fundierte Aussagen über die Problemstellung "Leukämie und Schwangerschaft" machen zu können, ist eine langjährige sorgfältige Beobachtung und Überwachung dieser Kinder zu fordern (RAICH und CURET (111)). Nur so kann es gelingen, mögliche Auswirkungen der mütterlichen Erkrankung und einer durchgeführten Therapie, die sich im späteren Leben dieser Kinder in Form von Neoplasien, Leukämie, Sterilität, geistiger Retardierung oder "stiller" Chromosomen-Schäden äußern könnte, zu erfassen. Diese Informationen sollten in speziellen Zentren gesammelt und ausgewertet werden (BIERMAN et al. (12), REYES und PEREZ (114)).

Zur Frage der Kontrazeption bei bestehender Leukämie nehmen EWING und WHITTAKER (39) folgendermaßen Stellung: Leukämiekranken Frauen im gebärfähigen Alter muß - vor allem, wenn sie unter zytostatischer Therapie stehen - von einer Schwangerschaft dringend abgeraten werden. Zwar ist die Fertilität dieser Patientinnen deutlich herabgesetzt, eine Konzeption ist aber selbst unter Chemotherapie möglich. Allein die Ovulation kann für diese Frauen eine Gefährdung bedeuten. HUNTER und HILL (69) z.B. berichten über eine tödlich verlaufene intraperitoneale Blutung während der Ovulation bei einer Patientin mit Leukämie. Als die Methode der Wahl gilt die orale Kontrazeption, da sonstige (intrauterine) antikonzeptive Maßnahmen mit der Gefahr einer verstärkten Menstruationsblutung verbunden sind. Tubenligaturen sollten vor allem bei Patientinnen mit chronischen Leukämieformen vorgenommen werden. In Zukunft gilt dies auch für Frauen mit akuten Leukämieformen, wenn eine Remission erreicht ist.

Adäquate Aufklärung, verbesserte antikonzeptive Maßnahmen und Liberalisierung des Schwangerschaftsabbruches werden in Zukunft das Auftreten der Problemstellung "Leukämie und Schwangerschaft" immer seltener werden lassen.

D) Literaturverzeichnis

1) Allan, J.:
Leukemia and pregnancy
Brit. Med. J. 2: 1080 (1954)

2) Almklov, J.R., and Hatoff, A.:
Amer. J. Dis. Child. 72: 202 (1946)
zit. Brit. Med. J. 2: 101 (1955)

3) Angelucci, H.M.:
Myelogenous leukemia complicating pregnancy
Am. J. Obstet. Gynec. 48:125 (1944)
zit. Blood 2: 592 (1947)

4) Ask-Upmark, E.:
Leukemia and pregnancy
Acta Med. Scand. 170: 635 (1961)

5) Au-Yong, R., Collins, P., Young, J.A.:
Acute myeloblastic leukaemia during pregnancy
Brit. Med. J. i.v.: 493 (1972)

6) Bacon, C., and Kernahan, J.:
Successful pregnancy in acute leukaemia
Lancet Sept.13, 515 (1975)

7) Barnes, C.G.:
Medical disorders in obstetric practice
Blackwell, Oxford (1970), S. 200

8) Beard, M.E.J., and Fairley, G.H.:
Acute leukemia in adults
Semin. Hematol. 11: 5 (1974)

9) Begemann, H., und Harwerth, H.-G.:
Praktische Hämatologie
Thieme, Stuttgart (1974)

10) Bernard, J., Jacyuillat, C., et al:
Leucemie aigue d'une enfant de 5 mois nee d'une mere atteinte de leucemie aigue au moment de l'accouchment
Nouv. Rev. Fr. Hematol. 4: 140 (1964)
zit. Obstet. Gynec. 42: 245 (1973)

11) Bierman, H.R., Aggeler, P.M., Thelander, H., Kelly, K.H., and Cordes, F.L.:
Leukemia and pregnancy. A problem in transmission in man
J.A.M.A. 161:220 (1956)

12) Bierman, H.R. et al:
Studies on cross circulation in man
Blood 6:487 (1951)
zit. Lancet 161:220 (1956)

13) Bilski-Pasquier, G., Charon, P., et Bousser, J.:
Nouv. Rev. Fr. Hematol. 2: 289 (1962)
zit. J. Obstet. Gynaec. Brit. Cwlth. 75:307 (1968)

14) Birge, R.F., Jenks, A.L., and Davis, S.K.:
Spontaneous remission in acute leukemia
J.A.M.A. 140: 489 (1949)

15) Bjure, A.:
Acta med. Scand. 179:47 (1966)
zit. J. Obstet. Gynaec. Brit. Cwlth. 75: 517 (1968)

16) Boggs, D.R., Wintrobe, M.M., and Cartwright, G.E.:
Acute leukemias: analysis of 322 cases and review of literature
Medicine 41:163 (1962)

17) Bollag, W.:
Cytostatic drugs during pregnancy
Schweiz. med. Wschr. 84: 393 (1954)

18) Bongiovanni, A.M., and McPadden, A.J.:
Steroids during pregnancy and possible fetal consequences
Fertil. Steril. 11: 181 (1960)

19) Boronow, R.C.:
Leukemia and lymphoma in pregnancy
In Barber, H.R.K. and Graber, E.A. (Hrsg.): Gynecological oncology
Williams and Wilkins, Baltimore (1970)

20) Boros, S.J., and Reynolds, J.W.:
Intrauterine growth retardation following third-trimester-exposure to busulfan
Am.J. Obstet. Gynec. 129:111 (1977)

21) Burchenal, J.H.:
Experimental studies on relation of pregnancy to leukemia
Am. J. Cancer 39: 309 (1940)
zit.Blood 2: 592 (1947)

22) Caplan, S.N., Coco, F.V., and Berkman, E.M.:
Management of chronic myelocytic leukemia in pregnancy by cell pheresis
Transfusion 18: 120 (1978)

23) Coopland, A.T., Friesen, W.J., and Galbraith, P.A.:
Acute leukemia in pregnancy
Am. J. Obstet. Gynec. 105:1288 (1969)

24) Cottral, G.E., Buremester, B.R., and Waterns, N.F.:
The transmission of visceral lymphomatosis with tissues from embryonated eggs an chicks from "normal" parents
Poultry Science 28: 761 (1949)
zit. J.A.M.A. 161: 220 (1956)

25) Court Brown, W.M., and Doll, R.:
Leukaemia in childhood and young adult life
Brit. Med. J. 1: 981 (1961)

26) Cramblett, H.G., Friedman, J.L., and Najjar, S.:
Leukemia in an infant born of a mother with leukemia
New Engl. J. Med. 259: 727 (1958)

27) Crowther, D., Bateman, C.J.T., and Varten, C.P.:
Combination chemotherapy using L-Asparaginase, Daunorubicin and Cytosin Arabinoside in adults with acute myelogenous leukaemia
Brit. Med. J. 4: 513 (1970)

28) Dameshek, W., and Gunz, F.:
Leukemia (The pathology and pathophysiology of the leucemic cell)
Grune and Stratton, New York (1958)

29) Dennis, L.H., and Stein, S.:
Busulfan in pregnancy
J.A.M.A. 192:715 (1965)

30) Desai, R.G. and Creger, W.P.:
Maternofetal passage of leukocytes and platelets in man
Blood 21: 665 (1963)

31) Diamond, I., Anderson, M.M., and McCreadie, S.R.:
Transplacental transmission of busulfan (Myleran^{R}) in a mother with leukemia
Pediatrics 25: 85 (1960)

32) Didcock, K. et al:
Brit. J. Pharmacol. 11: 437 (1956)
zit. J.A.M.A. 172:1765 (1960)

33) Dobbing, J.:
Pregnancy and leukaemia
Lancet 1: 1155 (1977)

34) Dugdale, M., and Fort. A.T.:
Busulfan treatment of leukemia during pregnancy
J.A.M.A. 199: 131 (1967)

35) Durie, B.G.M., and Giles, H.R.:
Successful treatment of acute leukemia during pregnancy
Arch. Intern. Med. 137: 90 (1977)

36) Earll, J.M., and May, R.L.:
Busulfan therapy of myelocytic leukemia during pregnancy
Am. J. Obstet. Gynec. 92: 580 (1965)

37) Ellermann, V., and Bang, O.:
Experimentelle Leukämie bei Hühnern
Centralblatt f. Bakteriologie 46: 595 (1908)
zit J.A.M.A. 161: 220 (1956)

38) Erf, L.A.:
Leukemia (summary of 100 cases) and lymphosarcoma complicated by pregnancy
Am. J. Clin. Path. 17: 268 (1947)
zit. Obstet. Gynec. 8: 642 (1956)

39) Ewing, P.A., and Whittaker, J.A.:
Acute leukemia in pregnancy
Obstet. Gynec. 42: 245 (1973)

40) Farber, S.:
Some observations on the effect of folic acid antagonists on acute leukemia and other forms of incurable cancer
Blood 4: 160 (1949)

41) Flint, J.S.:
Leukemia in pregnancy
Rocky Mountains Medical Journal 56: 59 (1959)
zit. Brit. J. Rad. 48: 261 (1975)

42) Fölsch, E., Drings, P., und Wohlenberg, H.:
Hämatologische Erkrankungen
In Schettler, G. (Hrsg.): Innere Medizin
Thieme, Stuttgart (1972)

43) Forkner, C.E.:
Leucemia and allied disorders
Macmillan Co., New York (1938)
zit. Blood 2: 592 (1947)

44) Fraser, F.C., and Fainstat, T.D.:
Production of congenital defects in the off spring of pregnant mice treated with cortisone
Pediatrics 8: 527 (1951)

45) Freedman, H.L., Magagnini, A., and Glass, M.:
Pregnancies following chemically treated choriocarcinoma
Am. J. Obstet. Gynec. 83: 1637 (1962)

46) Frenkel, E.P., and Meyers, M.C.:
Acute leukemia and pregnancy
Ann. Intern. Med. 53: 656 (1960)

47) Friedberg, V., und Schlagetter, K.:
Hämatologische Erkrankungen
In Käser, O., Friedberg, V. und Ober, K.G. (Hrsg.): Gynäkologie und Geburtshilfe, Band II, Schwangerschaft und Geburt
Thieme, Stuttgart (1967)

48) Galton, D.A.G.:
The management of leukaemia in pregnancy
Proc. Roy Soc. Med. 55: 760 (1962)

49) Gee, T.S., Yu, K.P., and Clarkson, B.D.:
Treatment of adult acute leukemia with arabinosylcytosine and thioguanine
Cancer 23: 1019 (1969)

50) Gelle, P., Van Lerenberghe, J., et Delacour, M.:
Bull. Soc. roy. belge gynêc. et obst. 26: 466 (1956)
zit. Am. J. Obstet. Gynec. 96: 316 (1966)

51) Gillim, D.:
Leukemia and pregnancy
Am. J. Obstet. Gynec. 70:1047 (1955)

52) Gokal, R., Durrant, J., Baum, J.D., and Bennett, M.J.:
Successful pregnancy in acute monocytic leukaemia
Brit. J. Cancer 34: 299 (1976)

53) Greenberg, L.H., and Tanaka, K.R.:
Congenital anomalies probably induced by cyclophosphamide
j. Am. Med. Ass. 188: 423 (1964)

54) Grier, R.M., and Richter, H.A.:
Pregnancy with leucemia: case report and review of literature
Am. J. Obstet. Gynec. 37: 412 (1939)

55) Gross, L.:
"Spontaneous" leukemia development in C_3h mice following inoculation in infancy with AK-leucemic extracts or AK-embryos
Proc. Soc. Exper. Biol. Med. 76: 27 (1951)

56) Gross, R.:
Erkrankungen der weißen Blutzellen und der blutbildenden Organe
In Gross, R. und Schölmerich, P. (Hrsg.): Lehrbuch der Inneren Medizin
Schattauer, Stuttgart/New York (1973)

57) Gueguen, J.:
Presse méd. 70:2441 (1962)
zit. J. Obstet. Gynaec. Brit. Cwlth. 75: 517 (1968)

58) Gunz, F.W.:
Ergebn. inn. Med. Kinderheilk. 14: 1 (1960)
zit. Acta Med. Scand. 170:635 (1961)

59) Harris, G.:
Acute leukaemia in pregnancy . Report of a case
Brit. Med. J. 2: 101 (1955)

60) Harris, L. J.:
Leukemia and pregnancy
Canad. Med. Ass. J. 68: 234 (1953)

61) Hausam, E.:
Münch. Med. Wschr. 69: 1627 (1922)
zit Acta Med. Scand. 170: 635 (1961)

62) Hayhoe, F.G.J.:
Leukaemia
Churchill, London (1960)

63) Hayhoe, F.G.J., and Whitby, L.:
The management of acute leukaemia in adults
Brit. J. Haemat. 1:1 (1955)

63a) Heller, A., und Groß, R.:
Morbidität der akuten Leukosen
Dtsch. Ärzteblatt, Heft 29 : 1805 (1980)

64) Herrnberger, K.:
Zbl. Gynäk. 63: 2309 (1939)
zit. Acta Med. Scand. 170: 635 (1961)

65) Hill, J.M., and Loeb, E.:
Persönliche Mitteilung an Sokal und Lessman
zit. J.A.M.A. 72: 1765 (1960)

66) Holland, E.:
A case of transplacental metastasis of malignant melanoma from mother to foetus
J. Obstet. Gynaec. Brit. Emp. 56: 529 (1949)

67) Hoover, B.A., and Schumacher, H.R.:
Acute leukemia in pregnancy
Am. J. Obstet. Gynec. 96: 316 (1966)

68) Hottinger, A.:
Vorübergehende passive Niereninsuffizienz beim Neugeborenen
Schweiz. med. Wschr. 89: 419 (1959)

69) Hunter, de, W.T., and Hill, J.M.:
Leukemia, ovulation and fatal intraperitoneal hemorrhage
Obstet, Gynec. 15: 364 (1960)

70) Iavorkovskii, L.I., and Fonarev, G.A.:
Prob. Hemat. Blood Transf. 3: 372 (1958)
zit. J. Obstet. Gynaec. Brit. Cwlth. 75: 517 (1968)

71) Izumi, H.M., and Honolulu, T.H.:
Myleran in pregnancy
J. Am. Med. Ass. 161:969 (1956)

72) Jacobs, A., and Bloom, A.L.:
Advances in the treatment of blood disorders
Practitioner 209: 496 (1972)

73) Jalůvka, V.:
Čas. Lék. Čes. 101:434 (1962)
zit. J. Obstet. Gynaec. Brit. Cwlth. 75: 517 (1968)

74) Kaplan, I.L., and Connery, J.E.:
Pregnancy in the course of leukemia
Am. J. Med. Sci. 183: 209 (1932)

75) Krueger, J.A., Davis, R.B., and Field, C.:
Multiple-drug chemotherapy in the management of acute lymphocytic leukemia during pregnancy
Obstet. Gynec. 48: 324 (1976)

76) Kuschinsky, G., und Lüllmann, H.:
Kurzes Lehrbuch der Pharmakologie
Thieme, Stuttgart (1972)

77) Kyank, H., Sommer, K.H., und Schwarz, R.:
Lehrbuch der Geburtshilfe.
VEB Georg Thieme, Leipzig (1976)

78) Lacher, M.J.:
Use of vinblastine sulfate to treat Hodgkin's Disease during pregnancy
Ann. Intern. Med. 61: 113 (1964)

79) Lanman, J.T., Bierman, H.R., and Byron, R.L.:
Transfusion of leukemic leucocytes in man
Blood 5: 1099 (1950)

80) Lee, R.A., Johnson, C.E., and Hanlon, D.G.:
Leukemia during pregnancy
Am. J. Obstet. Gynec. 84: 455 (1962)

81) Lennert, K.:
Blut und blutbildende Organe
In Eder, M. und Gedigk, P. (Hrsg.): Lehrbuch der allgemeinen Pathologie und der Pathologischen Anatomie
Springer Berlin/Heidelberg/New York (1974)

82) Lessman, E.M., and Sokal, J.E.:
Conception and pregnancy in a patient with CML under continuous colcemide therapy
Ann. Intern. Med. 50:1512 (1959)

83) Li, J.G., McBride, A., and Mettier, S.R.:
The coexistence of chronic leukemia and pregnancy
Blood 2: 592 (1947)

84) Lilleyman, J.S., Hill, A.S., and Anderton, K.J.:
Consequences of acute myelogenous leukemia in early pregnancy
Cancer 40:1300 (1977)

85) Lohmeyer, H.:
Cortison, Schwangerschaft und Mißbildungen des Neugeborenen
Geburtsh. und Frauenh. 21:560 (1961)

86) Loyd, H.O.:
Acute leukemia complicated by pregnancy
J.A.M.A. 178: 1140 (1961)

87) Lozner, E.L.:
The thrombocytopenic purpuras
Bull. N. Y. Acad. Med. 30: 184 (1966)

88) MacMahon, B., and Clerk, D.W.:
Incidence of common forms of human leukemia
Blood 11: 871 (1956)

89) Maurer, L.H., Forcier, R.J., McIntyre, O.R., and Benirschke, K.: Fetal group C trisomy after cytosine arabinoside and thioguanine
Ann. Intern. Med. 75:809 (1971)

90) Mauss, H.-J., und Meyer, K.:
Vergleichende Untersuchungen über die Wirkung der zytostatischen Substanzen Trenimon^{R} und Myleran^{R} auf fetale Rattenovarien
Zbl. Gynäk. 86: 72 (1964)

91) McConnell, J.B., and Bhoola, R.:
A neonatal complication of maternal leukaemia treated with 6-mercaptopurin
Postgrad. Med. J. 49: 211 (1973)

92) McGoldrick, J.L., and Lapp, W.A.:
Leucemia and pregnancy. A case report and review of literature
Am. J. Obstet. Gynec. 46: 711 (1943)

93) McLain, C.R.:
Leukemia in pregnancy
Clin. Obstet. Gynec. 17: 185 (1974)

94) Meltzer, H.J.:
Congenital anomalies due to attempted abortion with 4-aminopteroglutamic acid
J. Am. Med. Ass. 161: 1253 (1956)

95) Miasnikov, N.N.:
The course of pregnancy, labour and the postnatal period in association with leukemia
Probl. Gematol. i. pereliv. krovi 3: 6, 55 (1958)
zit. Ann. Inern. Med. 53:656 (1960)

96) Miles, F.T., and Wheeler, D.:
Canad. Med. Ass. J. 52: 407 (1945)
zit. Proc. Roy Soc. Med. 55: 760 (1962)

97) Milunsky, A., Graef, J.W., and Gaynor, M.F., jr.:
Methotrexate-induced congenital malformations
J. Pediatr. 72: 790 (1968)

98) Moloney, W.C.:
Management of leukemia in pregnancy
Ann. N.Y. Acad. Sci. 114: 857 (1964)

99) Moloney, W.C., Hefernan, R.J., and Kasdon, S.C.:
Leucemia in pregnancy
J.A.M.A. 122: 1170 (1943)

100) Morgan, J.E., and Reyes, C.T.:
The association of acute lymphatic leukemia and pregnancy
Obstet. Gynec. 8:642 (1956)

101) Mulla, N.:
Acute leukemia and pregnancy
Am J. Obstet. Gynec. 75: 1283 (1958)

102) Murphy, M.L., Dagg, C.P., and Karnofsky, D.A.:
Comparison of teratogenic chemicals in the rat and chick embryos
Pediatrics 19: 701 (1957)

103) Neu, L.T.:
Leukemia complicating pregnancy
Missouri Medicine 59: 220 (1962)
zit. Brit. J. Rad. 48: 261 (1975)

104) Nicholson, H.O.:
Cytotoxic drugs in pregnancy. Review of reported cases
J. Obstet. Gynaec. Brit. Cwlth. 75: 307 (1968)

105) Nicholson, H.O.:
Leukaemia and pregnancy
J. Obstet. Gynaec. Brit. Cwlth. 75: 517 (1968)

106) Nizet, A.:
Rev. méd. Liège 16: 154 (1961)
zit. J. Obstet. Gynaec. Brit. Cwlth. 75: 517 (1968)

107) Nolan, G.H., Marks, R., and Perez, C.:
Busulfan treatment of leukemia during pregnancy. A case report
Obstet. Gynec. 38: 136 (1971)

108) Olmer, J., and Carcassone, Y.:
Marseille-med. 99: 31 (1962)
zit. J. Obstet. Gynaec. Brit. Cwlth. 75: 517 (1968)

109) Pawliger, D.F., McLean, F.W., and Noyes, W.D.:
Normal fetus after cytosine arabinoside therapy
Ann. Intern. Med. 74: 1012 (1971)

110) Powell, H.R., and Ekert, H.:
Methotrexate induced congenital malformations
Med. J. Aust. 2: 1076 (1971)

111) Raich, P.C., and Curet, L.B.:
Treatment of acute leukemia during pregnancy
Cancer 36:861 (1975)

112) Raichs, A.:
Sangre (Barcelona) 7: 194 (1962)
zit. J. Obstet. Gynaec. Brit. Cwlth. 75: 307 (1968)

113) Ranney, H.M., and Gellhorn, A.:
Amer. J. Med. 22: 405 (1957)
zit. J. Obstet. Gynaec. Brit. Cwlth. 75: 517 (1968)

114) Reyes, G.R., and Perez, R.T.:
Leukemia and pregnancy: observation of a case treated with busulfan (Myleran^{R})
Blood 18: 764 (1961)

115) Rezende, J., Coslovsky, S., and Aguiar, P.B.:
Rev. Ginec. Obstet. (Rio d. J.) 117: 46 (1965)
zit. J. Obstet. Gynaec. Brit. Cwlth. 75: 307 (1968)

116) Richards, H.G.H., and Spiers, A.S.D.:
Chronic granulocytic leukaemia in pregnancy
Brit. J. Rad. 48: 261 (1975)

117) Rigby, P.G., Hanson, T.A., and Smith, R.S.:
Passage of leukemic cells across the placenta
New Engl. J. Med. 271: 124 (1964)

118) Rothberg, H., Conrad, M.E., and Cowley, R.G.:
Acute granulocytic leukemia in pregnancy. Report of four cases
Am. J. Med. Sci. 237: 194 (1959)

119) Rothman, L.A., Cohen, C.J., and Astarloa, J.:
Placental and fetal involvement by maternal malignancy
Am. J. Obstet. Gynec. 116: 1023 (1973)

120) Rous, P.:
Transmission of a malignant new growth by means of a cell-free filtrate
J.A.M.A. 56: 198 (1911)
zit. J.A.M.A. 161: 220 (1956)

121) Rovinsky, J.J., and Guttmacher, A.F.:
Hematologic complications of pregnancy. Medical and surgical complications of pregnancy
Williams and Wilkins Co., Baltimore (1965)

122) Sheehy, T.W.:
An evaluation of the effect of pregnancy on chronic granulocytic leukemia
Am. J. Obstet. Gynec. 75: 788 (1958)

123) Sherman, J.L., and Locke, R.V.:
Use of busulfan in myelogenous leukemia during pregnancy
New Wngl. J. Med. 259: 288 (1958)

124) Shub, H., Black, M.M., and Spear, F.D.:
Chronic granulocytic (myelogenous) leukemia and pregnancy
Blood 8: 375 (1953)

125) Sinykin, M.B., and Kaplan, H.:
Leukemia in pregnancy
Am. J. Obstet. Gynec. 83: 220 (1962)

126) Slentz, W.A.:
Leukemia and pregnancy. Report of 4 cases and review of the literature
Ann. Intern. Med. 35: 59 (1951)

127) Sokal, J.E., and Lessman, E.M.:
Effects of cancer chemotherapeutic agents on the human fetus
J.A.M.A. 172: 1765 (1960)

128) Stewart, A.:
Aetiology of childhood malignancies . Congenitally determined leukaemias
Brit. Med. J. 1: 452 (1961)

129) Stutzman, L., and Sokal, J.E.:
Use of anticancer drugs during pregnancy
Clin. Obstet. Gynec. 11: 416 (1968)

130) Thiersch, J.B.:
Attempted transmission of human leukemia in man
J. Lab. Clin. Med. 30: 866 (1945)
zit. J.A.M.A. 161: 220 (1956)

131) Thiersch, J.B.:
Therapeutic abortions with folic acid antagonist
Am. J. Obstet. Gynec. 63: 1298 (1952)

132) Thiersch, J.B.:
The effect of 6-mercaptopurine on the rat foetus and on reproduction of the rat
Ann. N.Y. Acad. Sci. 60: 220 (1954)

133) Thompson, I., Hall, T.C., and Moloney, W.C.:
Combination therapy of adult acute myelogenous leukemia
Experience with the simultaneous use of Vincristine, Ametopterin, 6-Mercaptopurine and Prednisone
New Wngl. J. Med. 273: 1302 (1965)

134) Toledo, T.M. Harper, R.C., and Moser, R.H.:
Fetal effects during cyclophosphamide and irradiation therapy
Ann. Intern. Med. 74: 87 (1971)

135) Tuchmann-Duplessis, E., and Mercier-Parot, L.:
Comptes rend. Acad. 247: 152 (1958)
zit. J.A.M.A. 172: 1765 (1960)

136) Videbaek, A.:
Familial leukemia: preliminary report
Acta med. Scand. 127: 26 (1947)

137) Vignes, H.:
Leucemie et grossesse
Presse méd 47: 1460
zit. Blood 2: 592 (1947)

138) Virchow, R.:
Gesammelte Abhandlungen
Frankfurt/Main (1856)
zit. Acta med. Scand. 170: 635 (1961)

139) Vitums, V.C., Sites, J.G.:
Leukemia in pregnancy
Med. Ann. D.C. 37: 588 (1968)

140) Warkany, J., Beaudry, P.H., and Hornstein, S.:
Attempted abortion with aminopterin. Malformations of the child
A. M. A. Dis. Child. 97: 274 (1959)

141) Wegelius, R.:
Successful pregnancy in acute leukaemia
Lancet, Dez 27, 1301 (1975)

142) Wells, C.N.:
Am. J. Obstet. Gynec. 66: 598 (1953)
zit. Am. J. Obstet. Gynec. 96: 316 (1966)

143) White, L.G.:
Busulfan in pregnancy
J. Am. Med. Ass. 179: 973 (1962)

144) Whitecar, J.P., Bodey, G.P., Freireich, E.J. et al:
Cyclophosphamide, vincristine, cytosine-arabinoside, and prednisone combination chemotherapy for acute leukemia in adults.
Cancer Chemother. Rep. 56: 543 (1972)

145) Wilmanns, W.:
Leukopoese
In Bock, H.-E. (Hrsg): Pathophysiologie
Thieme, Stuttgart (1972)

146) Wintrobe, M.M.:
Clinical Haematology
Kimpton, London (1951)

147) Yahia, C., Hyman, G.A., and Phillips, L.L.:
Acute leukemia and pregnancy
Obstet. Gynec. Survey 13: 1 (1958)

148) Zwetschke, O., und Neuwirtova, R.:
Schwangerschaft und Leukämie behandelt mit Demecolcin
Ztschr. ges. inn. Med. 12: 974 (1957)

Herrn Professor Dr. K. Holzmann danke ich für die Überlassung des Themas, für wertvolle Anregungen und seine freundliche Unterstützung.

Weiterhin danke ich Frau Dr. Hildegard Roth für die gewissenhafte Ausführung der schriftlichen Arbeiten.

Lebenslauf

Als zweites Kind des Speditionskaufmanns Rudolf Henschker und seiner Ehefrau Antonie Henschker, geb. Hanel, wurde ich am 19. 4. 1945 inMährisch-Neustadt, Kreis Sternberg, geboren.

Als Heimatvertriebene ließen sich meine Eltern 1949 zunächt in Furth i. Wald, dann in Cham/Opf. nieder. Dort besuchte ich die Volksschule und das Mathematisch-Naturwissenschaftliche Gymnasium bis zur 10. Klasse. Das Abitur legte ich 1968 am Mathematisch-Naturwissenschaftlichen Gymnasium in Wiesentheid ab.

Im Wintersemester 1968/69 begann ich das Studium der Medizin an der Universität Erlangen, wechselte aber nach einem Semester an die Ludwig-Maximilians-Universität München über, wo ich das Vorphysikum, das Physikum und im Juli 1976 das Staatsexamen ablegte.

Das Medizinalassistenten-Jahr verbrachte ich im Krankenhaus München-Schwabing und im Kreiskrankenhaus München-Perlach.

Die Ausbildung zum Arzt für Frauenheilkunde und Geburtshilfe erhielt ich bisher an den Privatkliniken Dr. Roth und Dr. Geisenhofer. Seit 1. 1. 81 bin ich als Assistenzarzt an der Gynäkologisch-Geburtshilflichen Abteilung des Klinikums rechts der Isar tätig.